

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml solución inyectable, jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada (0,3 ml) contiene 1,5 mg de fondaparinux sódico.

Excipiente(s) con efecto conocido: contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es un líquido transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en adultos sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, tal como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera.

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en adultos sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes sometidos a cirugía abdominal por cáncer (ver sección 5.1).

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes adultos no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de ETV y que han sido inmovilizados debido a una enfermedad aguda como insuficiencia cardíaca y/o alteraciones respiratorias agudas y/o alteraciones inflamatorias o infecciosas agudas.

Tratamiento de adultos con trombosis venosa superficial espontánea sintomática aguda de los miembros inferiores sin trombosis venosa profunda concomitante (ver secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor o abdominal

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día, administrada postoperatoriamente por inyección subcutánea.

La dosis inicial debe administrarse 6 horas después de finalizada la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

El tratamiento debe continuar hasta que el riesgo de tromboembolismo venoso haya disminuido, normalmente hasta que el paciente deambule, y como mínimo de 5 a 9 días tras la intervención quirúrgica. La experiencia muestra que en los pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera, el riesgo de ETV continúa una vez transcurridos 9 días tras la cirugía. En estos pacientes debe

considerarse el uso de profilaxis prolongada con fondaparinux hasta 24 días adicionales (ver sección 5.1).

Pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan alto riesgo de complicaciones tromboembólicas según una valoración del riesgo individual.

La dosis recomendada de fondaparinux es 2,5 mg una vez al día administrada por inyección subcutánea. En pacientes no quirúrgicos inmovilizados se ha estudiado clínicamente una duración de tratamiento de 6-14 días (ver sección 5.1).

Tratamiento de trombosis venosa superficial

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día, administrada mediante inyección subcutánea. Los pacientes a los que se les puede administrar el tratamiento de fondaparinux 2,5 mg deben tener trombosis venosa superficial espontánea, aislada, sintomática, aguda de los miembros inferiores, de al menos 5 cm de largo y confirmada mediante ultrasonografía u otros métodos objetivos. El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico y después de la exclusión de la presencia de trombosis venosa profunda concomitante (TVP) o de trombosis venosa superficial a menos de 3 cm de la confluencia safeno-femoral. El tratamiento se debe continuar durante un mínimo de 30 días, y hasta un máximo de 45 días, en pacientes con alto riesgo de complicaciones tromboembólicas (ver secciones 4.4 y 5.1). Se les puede recomendar a los pacientes que se administren a sí mismos el producto cuando se considera que desean y son capaces de hacerlo. Los médicos deberán proporcionar instrucciones claras para la autoadministración.

- *Pacientes que se vayan a someter a cirugía o a otros procedimientos invasivos*
En pacientes con trombosis venosa superficial que se vayan a someter a cirugía o a otros procedimientos invasivos no se debe administrar fondaparinux en las 24 h antes de la cirugía siempre que sea posible. Fondaparinux se puede reiniciar al menos 6 horas después de la operación siempre que se haya obtenido la hemostasia.

Poblaciones especiales

En pacientes sometidos a cirugía, el período de tiempo que debe transcurrir hasta la primera administración de fondaparinux debe respetarse estrictamente en pacientes ≥ 75 años y/o con peso corporal < 50 kg y/o con insuficiencia renal cuyos niveles de aclaramiento de creatinina se encuentren entre 20 y 50 ml/min.

La primera administración de fondaparinux no debe realizarse antes de que hayan transcurrido 6 horas desde la finalización de la intervención quirúrgica. Sólo debe administrarse la inyección una vez establecida la hemostasia (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal -

- *Prevención de ETV*- Fondaparinux no debe administrarse a pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 20 ml/min (ver sección 4.3). En pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina comprendidos entre 20 y 50 ml/min debe reducirse la dosis a 1,5 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2). No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min).
- *Tratamiento de trombosis venosa superficial* – Fondaparinux no se debe utilizar en pacientes con aclaramiento de creatinina < 20 ml/min. (ver sección 4.3). En pacientes con un aclaramiento de creatinina en el rango de 20 a 50 ml/min, se debe reducir la dosis a 1,5 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2). No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min). No se han establecido la seguridad y eficacia de 1,5 mg (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática –

- *Prevención de ETV*- No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución debido a que no se ha estudiado en este grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

- *Tratamiento de trombosis venosa superficial* – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica – Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Bajo peso corporal –

- *Prevención de ETV* - Los pacientes con peso corporal <50 kg tienen un mayor riesgo de sangrado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. Fondaparinux se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).
- *Tratamiento de trombosis venosa superficial* – La seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con peso corporal menor de 50 kg no se ha estudiado, por tanto, fondaparinux no se recomienda en estos pacientes (ver sección 4.4).

Forma de administración

Fondaparinux se administra por inyección subcutánea profunda mientras el paciente está recostado. La administración debe efectuarse alternando los lugares de inyección en la pared abdominal anterolateral derecha e izquierda y en la pared abdominal posterolateral derecha e izquierda. Para evitar la pérdida de medicamento cuando se utiliza la jeringa precargada, abstenerse de expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente en toda su longitud, en un pliegue cutáneo formado entre los dedos pulgar e índice, manteniendo el pliegue durante toda la inyección.

Para instrucciones adicionales sobre uso, manipulación y eliminación ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- hemorragia significativa, clínicamente activa
- endocarditis bacteriana aguda
- insuficiencia renal grave, definida por un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fondaparinux sólo puede administrarse por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular.

Hemorragia

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (por ejemplo número de plaquetas < 50.000/mm³), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente ó poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

- *Para la prevención de ETV*-No debe administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Cuando sea necesario, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipyridamol, sulfpirazona, ticlopidina o clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

- *Para el tratamiento de trombosis venosa superficial* – Fondaparinux se debe utilizar con precaución en pacientes que se están tratando concomitantemente con otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia.

Pacientes con trombosis venosa superficial - Se debe confirmar la presencia de trombosis venosa superficial que se extienda más allá de 3 cm hacia la confluencia safeno-femoral y se debe excluir TVP concomitante por ultrasonografía de compresión o por métodos objetivos antes de iniciar el tratamiento con fondaparinux. No hay datos con respecto al uso de fondaparinux 2,5 mg en pacientes con trombosis venosa superficial con TVP concomitante o con trombosis venosa superficial a menos de 3 cm de la confluencia safeno-femoral (ver secciones 4.2 y 5.1).

No se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux 2,5 mg en los siguientes grupos: pacientes con trombosis venosa superficial tras escleroterapia o que aparezca como complicación de la colocación de una vía intravenosa, pacientes con antecedentes de trombosis venosa superficial en los 3 meses anteriores, pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa en los 6 meses anteriores, o pacientes con cáncer activo (ver secciones 4.2 y 5.1).

Anestesia raquídea /epidural

En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, en el caso de administración concomitante de fondaparinux en pacientes con anestesia raquídea/epidural ó punción raquídea no se puede excluir la formación de hematomas epidurales o espinales, que pueden causar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos infrecuentes puede ser mayor con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o la administración concomitante de otros medicamentos que influyan sobre la hemostasia.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes de edad avanzada se puede reducir la eliminación, y por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux (ver sección 5.2). Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2).

Bajo peso corporal

- *Prevención de ETV*- Los pacientes con peso corporal < 50 kg tienen un mayor riesgo de sangrado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. Fondaparinux se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 4.2).
- *Tratamiento de trombosis venosa superficial* – No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de fondaparinux para el tratamiento de trombosis venosa superficial en pacientes con peso corporal menor de 50 kg. Por tanto, fondaparinux no se recomienda para el tratamiento de trombosis venosa superficial en estos pacientes (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

- *Prevención de ETV*- Fondaparinux se excreta principalmente por vía renal. Los pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina <50 ml/min deben tratarse con precaución ya que presentan un incremento del riesgo de sangrado y ETV (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2). Se dispone de datos clínicos limitados de pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min.
- *Tratamiento de trombosis venosa superficial* – Fondaparinux no se debe utilizar en pacientes con aclaramiento de creatinina <20 ml/min (ver sección 4.3). La dosis se debe reducir a 1,5 mg una vez al día en pacientes con aclaramiento de creatinina en el rango de 20 a 50 ml/min (ver secciones 4.2 y 5.2). No se han estudiado la seguridad y eficacia de 1,5 mg.

Insuficiencia hepática grave

- *Prevención de ETV*- No es necesario ajustar la dosis de fondaparinux. No obstante, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico (ver sección 4.2).

- *Tratamiento de trombosis venosa superficial* – No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de fondaparinux para el tratamiento de trombosis venosa superficial en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, fondaparinux no se recomienda para el tratamiento de trombosis venosa superficial en estos pacientes (ver sección 4.2).

Pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de Trombocitopenia Inducida por Heparinas (TIH). No se ha estudiado formalmente la eficacia y seguridad de fondaparinux en pacientes con TIH tipo II. Fondaparinux no se une al factor 4 plaquetario y normalmente no presenta reacción cruzada con sueros de pacientes con TIH tipo II. Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux.

Alergia al látex

El protector de la aguja de la jeringa precargada contiene goma de látex natural seco que podría causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de fondaparinux con agentes que puedan elevar el riesgo de sangrado incrementan el riesgo hemorrágico (ver sección 4.4).

Anticoagulantes orales (warfarina), los inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico), los AINEs (piroxicam) y la digoxina no interactúan con la farmacocinética de fondaparinux. La dosis de fondaparinux (10 mg) en los estudios de interacción fue superior a la dosis recomendada para las indicaciones actual del producto. Fondaparinux tampoco influye sobre la actividad INR de warfarina, ni en el tiempo de sangrado bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico ó con piroxicam; asimismo tampoco influye en la farmacocinética de digoxina al alcanzar el estado estacionario.

Tratamiento de continuación con otros medicamentos anticoagulantes

Si el tratamiento de continuación va a iniciarse con heparina o HBPM, la primera inyección debe administrarse, como norma general, un día después de la última inyección de fondaparinux. Si es necesario continuar el tratamiento con un antagonista de la vitamina K, el tratamiento con fondaparinux debe continuar hasta que se alcance el valor INR deseado.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de fondaparinux en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no son suficientes en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario-fetal, el parto y el desarrollo postnatal, debido a la exposición limitada. No se debe prescribir fondaparinux a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Fondaparinux se excreta a través de la leche de rata pero se desconoce si fondaparinux se excreta a través de la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux. Sin embargo, es improbable que se produzca la absorción por vía oral en el niño.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de fondaparinux en la fertilidad humana. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia con fondaparinux son complicaciones hemorrágicas (en diversas localizaciones incluyendo casos raros de sangrado intracraneal/intracerebral y retroperitoneal) y anemia. Fondaparinux se debe usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia (ver sección 4.4).

La seguridad de fondaparinux se ha valorado en:

- 3.595 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores tratados hasta 9 días (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera tratados durante 3 semanas tras un tratamiento de prevención inicial de una semana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 pacientes sometidos a cirugía abdominal tratados hasta 9 días (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan riesgo de complicaciones tromboembólicas tratados hasta 14 días (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (AI o IMSEST) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) con elevación del segmento ST (IMCEST) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 pacientes tratados para el TromboEmbolismo Venoso (TEV) y tratados con fondaparinux durante un período medio de 7 días (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml y Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Estas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y médico de las indicaciones. El perfil de reacciones adversas notificado en el programa de SCA coincide con las reacciones adversas del medicamento identificadas en la prevención de TEV.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y su frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
<i>Infecciones e infestaciones</i>			Infecciones postoperatorias de las heridas
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Anemia, hemorragia postoperatoria, hemorragia uterovaginal*, hemoptisis, hematuria, hematoma, hemorragia gingival, púrpura, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemartrosis*, hemorragia ocular*, hematoma*	Trombocitopenia, trombocitemia, plaquetas anormales, trastorno de la coagulación	Hemorragia retroperitoneal*, hepática, intracraneal/intracerebral*

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			Hipopotasiemia, aumento del nitrógeno no proteínico (Npn) ^{1*}
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Cefalea	Ansiedad, confusión, mareo, somnolencia, vértigo
<i>Trastornos vasculares</i>			Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Disnea	Tos
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Náusea, vómito	Dolor abdominal, dispepsia, gastritis, estreñimiento, diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Función hepática anormal, aumento de las enzimas hepáticas	Bilirrubinemia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Rash eritematoso, prurito	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>		Edema, edema periférico, dolor, fiebre, dolor torácico, exudado de la herida	Reacción en el lugar de la inyección, dolor en piernas, fatiga, rubor, síncope, sofoco, edema genital

⁽¹⁾ Npn significa nitrógeno no proteínico, como urea, ácido úrico, aminoácidos, etc.

* Las reacciones adversas al medicamento se produjeron a dosis más altas 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml y 10 mg/0,8 ml.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Dosis de fondaparinux superiores a la pauta recomendada pueden incrementar el riesgo de hemorragia. No existe antídoto conocido para fondaparinux.

Una sobredosis acompañada de complicaciones hemorrágicas debe conllevar la suspensión del tratamiento y buscar el agente causal. Debe considerarse iniciar un tratamiento apropiado como la hemostasia quirúrgica, transfusión sanguínea, transfusión de plasma fresco, plasmáferesis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antitrombótico. Código ATC: B01AX05.

Efectos farmacodinámicos

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor X activado (Xa). La actividad antitrombótica de fondaparinux es consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III (ATIII). Por su unión selectiva a la ATIII, fondaparinux potencia (unas 300 veces) la neutralización innata del factor Xa por la ATIII. La neutralización del factor Xa interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. Fondaparinux no inactiva la trombina (factor II activado) y no posee efectos sobre las plaquetas.

A la dosis de 2,5 mg, fondaparinux no afecta los tests plasmáticos de coagulación rutinarios como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de coagulación activado (TCA) o tiempo de protrombina (TP) / Razón Internacional Normalizada (INR) ni tampoco al tiempo de sangrado o la actividad fibrinolítica. Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de prolongación del TTPA.

Fondaparinux normalmente no produce reacciones cruzadas con sueros de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Sin embargo, en raras ocasiones se han recibido informes espontáneos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux.

Estudios clínicos

La prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores se realizó tratando a dichos pacientes hasta 9 días

El programa clínico de fondaparinux fue diseñado para demostrar la eficacia de fondaparinux en la prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV), por ej. trombosis venosa profunda (TVP) proximal y distal y embolismo pulmonar (EP) en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica de las extremidades inferiores, como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera. En los ensayos clínicos controlados de fase II y III se estudiaron más de 8.000 pacientes (fractura de cadera –1.711, prótesis de cadera –5.829, cirugía mayor de rodilla – 1.367). Se comparó la administración de 2,5 mg de fondaparinux una vez al día iniciada 6-8 horas tras la intervención, con la administración de 40 mg de enoxaparina una vez al día iniciada 12 horas antes de la intervención, ó 30 mg 2 veces al día iniciada de 12-24 horas tras la intervención.

En un análisis global de estos estudios la posología recomendada de fondaparinux frente a enoxaparina se asoció con una disminución significativa (54 % - [95 % CI, 44 %; 63 %]) en la incidencia de ETV evaluada hasta el día 11 tras la intervención, independientemente del tipo de cirugía realizada. La mayoría de los eventos se diagnosticaron por una venografía preestablecida y consistieron principalmente en TVP distal, si bien la incidencia de TVP proximal también se redujo significativamente. La incidencia de ETV sintomáticos, incluyendo EP no era significativamente diferente entre los grupos de tratamiento.

En los estudios frente a 40 mg de enoxaparina una vez al día, iniciada la administración 12 horas antes de la intervención, se observaron hemorragias mayores en el 2,8 % de los pacientes tratados con fondaparinux a la dosis recomendada, frente a un 2,6 % de los pacientes tratados con enoxaparina.

La prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera se realizó tratando a dichos pacientes hasta 24 días tras un tratamiento inicial preventivo de una semana

737 pacientes, previamente sometidos a cirugía de fractura de cadera, participaron en un ensayo clínico randomizado y doble-ciego a los que se administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día

durante 7 +/- 1 día. Al final de este período, 656 pacientes se randomizaron y fueron tratados con fondaparinux 2,5 mg una vez al día o placebo, durante un período adicional de 21 +/- 2 días.

Fondaparinux proporcionó una reducción significativa en la incidencia global de Eventos Tromboembólicos Venosos en comparación con placebo [3 pacientes (1,4 %) *versus* 77 pacientes (35 %), respectivamente]. La mayoría de Eventos Tromboembólicos Venosos notificados (70/80) fueron casos de TVP asintomática detectadas por venografía. Fondaparinux también proporcionó una reducción significativa en la incidencia de TVP sintomática (TVP, y/o EP) [1 (0,3 %) *versus* 9 (2,7 %) pacientes, respectivamente] incluyendo dos casos de EP mortal notificados en el grupo placebo. Se ha observado hemorragia no mortal en la zona quirúrgica en 8 pacientes tratados con fondaparinux a 2,5 mg (2,4 %) en comparación con 2 pacientes tratados con placebo (0,6 %).

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes sometidos a cirugía por cáncer abdominal

En un estudio clínico doble ciego y randomizado, 2.927 pacientes se trataron con fondaparinux 2,5 mg una vez al día o dalteparina 5.000 UI una vez al día, con una inyección preoperatorio de 2.500 UI y una primera inyección postoperatorio de 2.500 UI, durante un periodo de 7±2 días. Las principales cirugías fueron colónica/rectal, gástrica, hepática, colecistectomía y otras biliares. El 69 % de los pacientes fueron operados por cáncer. No se incluyó en este estudio a pacientes sometidos a cirugía urológica (excepto renal), ginecológica, laparoscópica o vascular.

En este estudio, la incidencia de ETV totales fue de un 4,6 % (47/1.027) con fondaparinux en comparación con un 6,1 % (62/1.021) con dalteparina: reducción de odds ratio [95 %CI]=-25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. La diferencia en las tasas de ETV totales entre los grupos tratados, que no fue estadísticamente significativa, se debió principalmente a la reducción en la TVP distal asintomática. La incidencia de TVP sintomática fue similar entre los grupos tratados: 6 pacientes (0,4 %) en el grupo de fondaparinux frente a 5 pacientes (0,3 %) en el grupo de dalteparina. En el subgrupo mayor de pacientes sometidos a cirugía por cáncer (69 % de la población tratada), la tasa de ETV fue un 4,7 % en el grupo de fondaparinux frente a un 7,7 % en el grupo de dalteparina.

Se observó hemorragia grave en un 3,4 % de los pacientes en el grupo de fondaparinux y en un 2,4 % del grupo de dalteparina.

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a una movilidad restringida durante la enfermedad aguda

En un estudio clínico aleatorio a doble ciego se trataron a 839 pacientes con fondaparinux 2,5 mg o placebo una vez al día durante un periodo de 6 a 14 días. Este estudio incluyó a pacientes no quirúrgicos inmovilizados con enfermedad aguda, de edad ≥ 60 años, que requerían reposo en cama durante al menos 4 días, y hospitalizados por insuficiencia cardíaca congestiva NYHA clase III/IV y/o enfermedad respiratoria aguda y/o alteración aguda infecciosa o inflamatoria. Fondaparinux redujo significativamente la incidencia global de ETV en comparación con placebo [18 pacientes (5,6 %) vs 34 pacientes (10,5 %), respectivamente]. La mayoría de eventos fueron una TVP distal asintomática. Fondaparinux también redujo significativamente la incidencia de EP fatal adjudicado [0 pacientes (0,0 %) vs 5 pacientes (1,2 %) respectivamente]. Se observó hemorragia grave en 1 paciente (0,2 %) de cada grupo.

Tratamiento de pacientes con trombosis venosa superficial espontánea sintomática aguda sin Trombosis Venosa Profunda concomitante (TVP)

Se realizó un estudio clínico aleatorizado, doble ciego (CALISTO) que incluyó 3.002 pacientes con trombosis venosa superficial espontánea aislada sintomática aguda, de los miembros inferiores, de al menos 5 cm de largo, confirmada por ultrasonografía de compresión. No se incluyeron los pacientes que tenían TVP concomitante o trombosis venosa superficial en los 3 cm adyacentes a la confluencia safeno-femoral. Se excluyeron los pacientes que tenían insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), bajo peso corporal (<50 kg), cáncer activo, embolismo pulmonar (EP) sintomático o antecedentes recientes de TVP/PE (<6 meses) o trombosis

venosa superficial (<90 días), o trombosis venosa superficial asociada a escleroterapia o a una complicación de la colocación una vía intravenosa, o cuando hubiera alto riesgo de sangrado.

Los pacientes se aleatorizaron para recibir 2,5 mg de fondaparinux una vez al día o placebo durante 45 días además de medias de compresión, analgésicos y /o AINES tópicos. Se continuó el seguimiento hasta el día 77. La población en estudio era un 64% de mujeres, con una media de edad de 58 años; un 4,4% tenía un aclaramiento de creatinina <50 ml/min.

La variable primaria de eficacia, un índice combinado de EP sintomático, TVP sintomática, extensión de la trombosis venosa superficial sintomática, recurrencia de trombosis venosa superficial sintomática o muerte hasta el día 47, se redujo de forma significativa de un 5,9% de los pacientes tratados con placebo a un 0,9% en aquellos que recibieron 2,5 mg de fondaparinux (reducción del riesgo relativo: 85,2%; IC 95%, 73,7% a 91,7% [$p<0,001$]). La incidencia de cada componente tromboembólico de la variable primaria se redujo también de forma significativa en los pacientes con fondaparinux: EP sintomático [0 (0%) vs 5 (0,3%) ($p=0,031$)], TVP sintomática [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); reducción del riesgo relativo 83,4% ($p<0,001$)], extensión de trombosis venosa superficial sintomática [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); reducción del riesgo relativo 92,2% ($p<0,001$)], recurrencia de trombosis venosa superficial sintomática [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); reducción del riesgo relativo 79,2% ($p<0,001$)].

Las tasas de mortalidad fueron bajas y similares entre los grupos de tratamiento con 2 (0,1%) muertes en el grupo de fondaparinux frente a 1 (0,1%) muerte en el grupo placebo.

Se mantuvo la eficacia hasta el día 77 y fue congruente en todos los subgrupos predefinidos, incluyendo pacientes con venas varicosas y pacientes con trombosis venosa superficial localizada por debajo de la rodilla.

El sangrado mayor durante el tratamiento se produjo en 1 (0,1%) paciente con fondaparinux y en 1 (0,1%) paciente con placebo. El sangrado no mayor clínicamente relevante tuvo lugar en 5 (0,3%) pacientes con fondaparinux y 8 (0,5%) pacientes con placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración subcutánea, fondaparinux se absorbe de forma rápida y completa (biodisponibilidad absoluta del 100 %). Después de una inyección subcutánea única de 2,5 mg de fondaparinux a sujetos jóvenes sanos, la concentración plasmática máxima (C_{max} media = 0,34 mg/l) se obtiene 2 horas tras la administración. Concentraciones plasmáticas iguales a la mitad de los valores medios de C_{max} se alcanzan 25 minutos tras la administración.

En sujetos de edad avanzada y sanos, la farmacocinética de fondaparinux administrada subcutáneamente es lineal en el rango de 2 a 8 mg. Siguiendo la administración de una dosis al día se obtienen los niveles plasmáticos del estado estacionario después de 3 a 4 días con un incremento de 1,3 veces en la C_{max} y la AUC.

La media (CV %) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado estacionario de fondaparinux en pacientes sometidos a cirugía de prótesis de cadera que recibieron fondaparinux 2,5 mg administrados una vez al día son: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (h) – 2,8 (18 %) y C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). En pacientes con fractura de cadera, asociada a una avanzada edad, las concentraciones plasmáticas de fondaparinux en el estado estacionario son: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Distribución

El volumen de distribución de fondaparinux es limitado (7 a 11 litros). Fondaparinux se une *in vitro* elevada y específicamente a la proteína antitrombina, en una unión dependiente de la concentración

plasmática (98,6 % a 97 % en un intervalo de concentración de 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas, incluyendo el factor 4 plaquetario (FP4).

Dado que fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas aparte de la ATIII, no se espera interacción alguna con otros medicamentos debida al desplazamiento de la unión a proteínas.

Biotransformación

Aunque no ha sido completamente estudiado, no existe evidencia del metabolismo de fondaparinux y en particular, no hay evidencia de la formación de metabolitos activos.

Fondaparinux no inhibe los CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4) *in vitro*. Por tanto, no es de esperar que fondaparinux interactúe con otros medicamentos *in vivo* por inhibición del metabolismo mediado por CYP.

Eliminación

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de unas 17 horas en voluntarios jóvenes sanos y unas 21 horas en voluntarios de edad avanzada sanos. Fondaparinux se excreta del 64 al 77 % por vía renal en forma de compuesto inalterado.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos - No se ha estudiado fondaparinux en esta población para la prevención de TEV o para el tratamiento de la trombosis venosa superficial.

Pacientes de edad avanzada - La función renal puede estar disminuida con la edad, por lo que, la capacidad de eliminación de fondaparinux puede estar reducida en de edad avanzada. En pacientes de más de 75 años de edad sometidos a cirugía ortopédica, el aclaramiento plasmático estimado fue de 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes de menos de 65 años.

Insuficiencia renal - En comparación con pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), el aclaramiento plasmático es 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80 ml/min) y, en promedio, 2 veces inferior que en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 50 ml/min). En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto), el aclaramiento plasmático es aproximadamente 5 veces menor que en la función renal normal. Los valores de vida media residual asociada fueron de 29 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada y de 72 horas en pacientes con insuficiencia renal grave.

Sexo - Tras la corrección para el peso corporal no se observaron diferencias entre sexos.

Raza - No se han estudiado prospectivamente diferencias farmacocinéticas debidas a la raza. No obstante, en estudios realizados en Asia (japoneses), en voluntarios sanos no se halló un perfil farmacocinético diferente comparado con voluntarios sanos de raza caucásica. Análogamente, no se observaron diferencias en el aclaramiento plasmático entre pacientes de razas negra y caucásica sometidos a cirugía ortopédica.

Peso corporal - El aclaramiento plasmático de fondaparinux se incrementa con el peso corporal (9 % de incremento por 10 kg).

Insuficiencia hepática - Tras una administración subcutánea única de fondaparinux a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Categoría B Child-Pugh), la C_{max} y el AUC totales (unido y sin unir) disminuyeron en un 22% y un 39%, respectivamente, comparado con sujetos que tenían una función hepática normal. Las concentraciones plasmáticas más bajas de fondaparinux se atribuyeron a una disminución en la unión de fondaparinux a ATIII a consecuencia de la disminución de las concentraciones plasmáticas de ATIII en sujetos con insuficiencia hepática, y que por tanto produjo un aumento del aclaramiento renal de fondaparinux. Por tanto, se prevé que las concentraciones de

fondaparinux libre no varíen en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y por ello no se considera necesario un ajuste de la dosis de acuerdo con la farmacocinética de fondaparinux. La farmacocinética de fondaparinux no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. Los estudios en animales no son suficientes en lo que se refiere a efectos sobre la toxicidad reproductiva, debido a lo limitado de la exposición.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables
Ácido clorhídrico
Hidróxido de sodio.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cuerpo cilíndrico de vidrio de tipo I (1 ml) al que se acopla una aguja de calibre 27 y de 12,7 mm de longitud con un émbolo cuyo capuchón es del elastómero bromobutilo o clorobutilo.

Arixtra está disponible en presentaciones de 2, 7, 10 y 20 jeringas. Existen dos tipos de jeringas:

- jeringas con un émbolo de color amarillo provistas de un sistema de seguridad automático
- jeringas con un émbolo de color amarillo provistas de un sistema de seguridad manual

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La administración subcutánea se realiza del mismo modo que con una jeringa clásica.

En las soluciones parenterales debe comprobarse visualmente la ausencia de partículas y cambios de coloración antes de proceder a su administración.

Las instrucciones para la autoadministración se mencionan en el prospecto del producto.

El sistema de protección de las agujas de las jeringas precargadas de Arixtra se ha diseñado con un sistema de seguridad para proteger de las lesiones por pinchazo de aguja después de la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/206/005-008
EU/1/02/206/024
EU/1/02/206/025
EU/1/02/206/026

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 de marzo 2002
Fecha de la última renovación: 21 de marzo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml solución inyectable, jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada (0,5 ml) contiene 2,5 mg de fondaparinux sódico.

Excipiente(s) con efecto conocido: contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es un líquido transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en adultos sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, tal como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera.

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en adultos sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes sometidos a cirugía abdominal por cáncer (ver sección 5.1).

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes adultos no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de ETV y que han sido inmovilizados debido a una enfermedad aguda como insuficiencia cardíaca y/o alteraciones respiratorias agudas y/o alteraciones inflamatorias o infecciosas agudas

Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST) en adultos en los que no esté indicada una intervención invasiva (ICP) urgente (< 120 min.) (ver secciones 4.4 y 5.1)

Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) en pacientes tratados con trombolíticos o que inicialmente no reciban ningún otro tratamiento de reperfusión.

Tratamiento de adultos con trombosis venosa superficial espontánea sintomática aguda de los miembros inferiores sin trombosis venosa profunda concomitante (ver secciones 4.2 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor o abdominal

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día, administrada postoperatoriamente por inyección subcutánea.

La dosis inicial debe administrarse 6 horas después de finalizada la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

El tratamiento debe continuar hasta que el riesgo de tromboembolismo venoso haya disminuido, normalmente hasta que el paciente deambule, y como mínimo de 5 a 9 días tras la intervención quirúrgica. La experiencia muestra que en los pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera, el riesgo de ETV continúa una vez transcurridos 9 días tras la cirugía. En estos pacientes debe considerarse el uso de profilaxis prolongada con fondaparinux hasta 24 días adicionales (ver sección 5.1).

Pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan alto riesgo de complicaciones tromboembólicas según una valoración del riesgo individual

La dosis recomendada de fondaparinux es 2,5 mg una vez al día administrada por inyección subcutánea. En pacientes no quirúrgicos inmovilizados se ha estudiado clínicamente una duración de tratamiento de 6-14 días (ver sección 5.1).

Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST)

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día administrada mediante inyección subcutánea. El tratamiento se debe comenzar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico, y se continuará durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Si el paciente va a someterse a una intervención coronaria percutánea (ICP), se debe administrar heparina no fraccionada (HNF) durante la ICP de acuerdo con la práctica médica estándar, teniendo en cuenta el riesgo potencial de sangrado del paciente y el tiempo transcurrido desde la última dosis de fondaparinux (ver sección 4.4). El tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter hasta el reinicio del tratamiento subcutáneo con fondaparinux debe decidirse según criterio clínico. En el ensayo clínico principal en AI/IMSEST, el tratamiento con fondaparinux no se reinició hasta que transcurrieron al menos 2 horas desde la retirada del catéter.

Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST)

La dosis recomendada de fondaparinux es 2,5 mg una vez al día. La primera dosis de fondaparinux se administra por vía intravenosa y las siguientes dosis se administran mediante inyección subcutánea. El tratamiento debe comenzar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico y continuar durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Si el paciente va a someterse a una ICP no-primaria, se debe administrar heparina no fraccionada (HNF) durante la ICP de acuerdo con la práctica médica estándar, teniendo en cuenta el riesgo potencial de sangrado del paciente y el tiempo transcurrido desde la última dosis de fondaparinux (ver sección 4.4). El tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter hasta el reinicio del tratamiento subcutáneo con fondaparinux debe decidirse según criterio clínico. En el ensayo clínico principal en IMCEST, el tratamiento con fondaparinux no se reinició hasta que transcurrieron al menos 3 horas desde la retirada del catéter.

- *Pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG)*
En pacientes con IMCEST o AI/IMSEST que vayan a ser sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG), siempre que sea posible, no debe administrarse fondaparinux durante las 24 horas anteriores a la cirugía y podrá reiniciarse 48 horas después de la operación.

Tratamiento de trombosis venosa superficial

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día, administrada mediante inyección subcutánea. Los pacientes a los que se les puede administrar el tratamiento de fondaparinux 2,5 mg deben tener trombosis venosa superficial espontánea, aislada, sintomática, aguda de los miembros inferiores, de al menos 5 cm de largo y confirmada mediante ultrasonografía u otros métodos objetivos. El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico y después de la exclusión de la presencia de trombosis venosa profunda concomitante (TVP) o de trombosis venosa superficial a menos de 3 cm de la confluencia safeno-femoral. El tratamiento se debe continuar durante un mínimo

de 30 días, y hasta un máximo de 45 días, en pacientes con alto riesgo de complicaciones tromboembólicas (ver secciones 4.4 y 5.1). Se les puede recomendar a los pacientes que se administren a sí mismos el producto cuando se considera que desean y son capaces de hacerlo. Los médicos deberán proporcionar instrucciones claras para la autoadministración.

- *Pacientes que se vayan a someter a cirugía o a otros procedimientos invasivos*
En pacientes con trombosis venosa superficial que se vayan a someter a cirugía o a otros procedimientos invasivos, no se debe administrar fondaparinux en las 24 h antes de la cirugía siempre que sea posible. Fondaparinux se debe reiniciar al menos 6 horas después de la operación siempre que se haya obtenido la hemostasia.

Poblaciones especiales

Prevención de ETV tras Cirugía

En pacientes sometidos a cirugía, el período de tiempo que debe transcurrir hasta la primera administración de fondaparinux debe respetarse estrictamente en pacientes \geq 75 años y/o con peso corporal $<$ 50 kg y/o con insuficiencia renal cuyos niveles de aclaramiento de creatinina se encuentren entre 20 y 50 ml/min.

La primera administración de fondaparinux no debe realizarse antes de que hayan transcurrido 6 horas desde la finalización de la intervención quirúrgica. Sólo debe administrarse la inyección una vez establecida la hemostasia (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

- *Profilaxis de ETV* - Fondaparinux no debe administrarse a pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina $<$ 20 ml/min (ver sección 4.3). En pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina comprendidos entre 20 y 50 ml/min debe reducirse la dosis a 1,5 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2). No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina $>$ 50 ml/min).
- *Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST* – Fondaparinux no debe administrarse en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina $<$ 20 ml/min (ver sección 4.3). No es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina $>$ 20 ml/min.
- *Tratamiento de trombosis venosa superficial* – Fondaparinux no se debe utilizar en pacientes con aclaramiento de creatinina $<$ 20 ml/min. (ver sección 4.3). En pacientes con un aclaramiento de creatinina en el rango de 20 a 50 ml/min, se debe reducir la dosis a 1,5 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2). No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina $>$ 50 ml/min). No se han establecido la seguridad y eficacia de 1,5 mg (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

- *Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST* - No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución debido a que no se ha estudiado en este grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).
- *Tratamiento de trombosis venosa superficial* – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Bajo peso corporal

- *Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST* – Pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg tienen un mayor riesgo de sangrado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en estos pacientes. (ver sección 4.4).

- *Tratamiento de trombosis venosa superficial* – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes (ver sección 4.4).
- *Tratamiento de trombosis venosa superficial* – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes (ver sección 4.4).

Forma de administración

- *Administración subcutánea*
Fondaparinux se administra por inyección subcutánea profunda mientras el paciente está recostado. La administración debe efectuarse alternando los lugares de inyección en la pared abdominal anterolateral derecha e izquierda y en la pared abdominal posterolateral derecha e izquierda. Para evitar la pérdida de medicamento cuando se utiliza la jeringa precargada, abstenerse de expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente en toda su longitud, en un pliegue cutáneo formado entre los dedos pulgar e índice, manteniendo el pliegue durante toda la inyección.
- *Administración intravenosa (sólo la primera dosis en pacientes con IMCEST)*
La administración intravenosa debe realizarse utilizando una vía existente, bien de forma directa o bien utilizando una minibolsa de volumen pequeño (25 ó 50 ml) de suero salino 0,9%. No eliminar la burbuja de aire de la jeringa precargada antes de la inyección con el fin de evitar cualquier pérdida de medicamento. La vía intravenosa utilizada debe lavarse bien con suero salino después de administrar la inyección con el fin de asegurar que todo el medicamento se ha administrado. Si se administra fondaparinux utilizando una mini-bolsa, la perfusión se debe realizar durante 1 a 2 minutos.

Para instrucciones adicionales sobre uso, manipulación y eliminación ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- hemorragia significativa, clínicamente activa
- endocarditis bacteriana aguda
- insuficiencia renal grave, definida por un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fondaparinux no debe administrarse por vía intramuscular.

Hemorragia

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (por ejemplo número de plaquetas < 50.000/mm³), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracranial reciente ó poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

Para la prevención de ETV, no deben administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Cuando sea necesario, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ó clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Para el tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST, Fondaparinux debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes en tratamiento concomitante con otros agentes que incrementen el riesgo de hemorragia (tales como inhibidores GPIIb/IIIa o trombolíticos).

Para el tratamiento de trombosis venosa superficial – Fondaparinux se debe utilizar con precaución en pacientes que se están tratando concomitantemente con otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia.

ICP y riesgo de trombos en el catéter guía

No se recomienda la administración de fondaparinux en pacientes con IMCEST sometidos a ICP primaria, antes ni durante la ICP. De modo similar, no se recomienda el uso de fondaparinux antes o durante la ICP urgente, en pacientes con AI/IMSEST y con enfermedades que supongan un riesgo para la vida, tales como angina refractaria o recurrente asociada con una desviación dinámica del segmento ST, fallo cardíaco, arritmias que supongan un riesgo para la vida o inestabilidad hemodinámica.

En pacientes con AI/IMSEST e IMCEST sometidos a ICP no-primaria, no se recomienda la utilización de fondaparinux como único anticoagulante durante la ICP, debido a un mayor riesgo de trombos en el catéter guía (ver estudios clínicos en sección 5.1). Por ello, se debe utilizar el adyuvante HNF en ICP no-primaria, de acuerdo con la práctica médica estándar (ver posología en sección 4.2).

Pacientes con trombosis venosa superficial - Se debe confirmar la presencia de trombosis venosa superficial que se extienda más allá de 3 cm hacia la confluencia safeno-femoral y se debe excluir TVP concomitante por ultrasonografía de compresión o por métodos objetivos antes de iniciar el tratamiento con fondaparinux. No hay datos con respecto al uso de fondaparinux 2,5 mg en pacientes con trombosis venosa superficial con TVP concomitante o con trombosis venosa superficial a menos de 3 cm de la confluencia safeno-femoral (ver secciones 4.2 y 5.1).

No se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux 2,5 mg en los siguientes grupos: pacientes con trombosis venosa superficial tras escleroterapia o que aparezca como complicación de la colocación de una vía intravenosa, pacientes con antecedentes de trombosis venosa superficial en los 3 meses anteriores, pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa en los 6 meses anteriores, o pacientes con cáncer activo (ver secciones 4.2 y 5.1).

Anestesia raquídea /epidural

En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, en el caso de administración concomitante de fondaparinux en pacientes con anestesia raquídea/epidural ó punción raquídea no se puede excluir la formación de hematomas epidurales o espinales, que pueden causar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos infrecuentes puede ser mayor con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o la administración concomitante de otros medicamentos que influyan sobre la hemostasia.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes de edad avanzada se puede reducir la eliminación, y por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux (ver sección 5.2). Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2).

Bajo peso corporal

- *Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST* - Los pacientes con peso corporal < 50 kg tienen un riesgo de sangrado incrementado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en estos pacientes. (ver sección 4.2).
- *Tratamiento de trombosis venosa superficial* – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

Fondaparinux se excreta principalmente por vía renal.

- *Profilaxis de ETV* - Los pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 50 ml/min deben tratarse con precaución ya que presentan un incremento del riesgo de sangrado (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2). Se dispone de datos clínicos limitados de pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min.
- *Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST* - Existen datos clínicos limitados en relación con el uso de fondaparinux 2,5 mg una vez al día en pacientes con AI/IMSEST e IMCEST y niveles de aclaramiento de creatinina entre 20 y 30 ml/min. Por lo tanto, el médico deberá determinar si el beneficio del tratamiento es superior a los riesgos (ver secciones 4.2 y 4.3).
- *Tratamiento de trombosis venosa superficial* –Fondaparinux no se debe utilizar en pacientes con aclaramiento de creatinina <20 ml/min. (ver sección 4.3). En pacientes con un aclaramiento de creatinina en el rango de 20 a 50 ml/min, se debe reducir la dosis a 1,5 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2). No se han establecido la seguridad y eficacia de 1,5 mg.

Insuficiencia hepática grave

- *Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST* - No es necesario ajustar la dosis de fondaparinux. No obstante, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico (ver sección 4.2).
- *Tratamiento de trombosis venosa superficial* –No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de fondaparinux para el tratamiento de trombosis venosa superficial en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, fondaparinux no se recomienda para el tratamiento de trombosis venosa superficial en estos pacientes (ver sección 4.2).

Pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de Trombocitopenia Inducida por Heparinas (TIH). No se ha estudiado formalmente la eficacia y seguridad de fondaparinux en pacientes con TIH tipo II. Fondaparinux no se une al factor 4 plaquetario y normalmente no presenta reacción cruzada con sueros de pacientes con TIH tipo II. Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux.

Alergia al látex

El protector de la aguja de la jeringa precargada puede contener goma de látex natural seco que podría causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de fondaparinux con agentes que puedan elevar el riesgo de sangrado incrementan el riesgo hemorrágico (ver sección 4.4).

Anticoagulantes orales (warfarina), los inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico), los AINEs (piroxicam) y la digoxina no interactúan con la farmacocinética de fondaparinux. La dosis de fondaparinux (10 mg) en los estudios de interacción fue superior a la dosis recomendada para las indicaciones actual del producto. Fondaparinux tampoco influye sobre la actividad INR de warfarina, ni en el tiempo de sangrado bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico ó con piroxicam; asimismo tampoco influye en la farmacocinética de digoxina al alcanzar el estado estacionario.

Tratamiento de continuación con otros medicamentos anticoagulantes

Si el tratamiento de continuación va a iniciarse con heparina o HBPM, la primera inyección debe administrarse, como norma general, un día después de la última inyección de fondaparinux.

Si es necesario continuar el tratamiento con un antagonista de la vitamina K, el tratamiento con fondaparinux debe continuar hasta que se alcance el valor INR deseado.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de fondaparinux en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no son suficientes en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el parto y el desarrollo postnatal, debido a la exposición limitada. No se debe prescribir fondaparinux a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Fondaparinux se excreta a través de la leche de rata pero se desconoce si fondaparinux se excreta a través de la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux. Sin embargo, es improbable que se produzca la absorción por vía oral en el niño.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de fondaparinux en la fertilidad humana. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia con fondaparinux son complicaciones hemorrágicas (en diversas localizaciones incluyendo casos raros de sangrado intracraneal/intracerebral y retroperitoneal) y anemia. Fondaparinux se debe usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia (ver sección 4.4).

La seguridad de fondaparinux se ha valorado en:

- 3.595 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores tratados hasta 9 días (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera tratados durante 3 semanas tras un tratamiento de prevención inicial de una semana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 pacientes sometidos a cirugía abdominal tratados hasta 9 días (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan riesgo de complicaciones tromboembólicas tratados hasta 14 días (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (AI o IMSEST) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) con elevación del segmento ST (IMCEST) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 2.517 pacientes tratados para el TromboEmbolismo Venoso (TEV) y tratados con fondaparinux durante un período medio de 7 días (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml y Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Estas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y médico de las indicaciones. El perfil de reacciones adversas notificado en el programa de SCA coincide con las reacciones adversas del medicamento identificadas en la prevención de TEV.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y su frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
<i>Infecciones e infestaciones</i>			Infecciones postoperatorias de las heridas
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Anemia, hemorragia postoperatoria, hemorragia uterovaginal*, hemoptisis, hematuria, hematoma, hemorragia gingival, púrpura, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemartrosis*, hemorragia ocular*, hematoma*	Trombocitopenia, trombocitemia, plaquetas anormales, trastorno de la coagulación	Hemorragia retroperitoneal*, hepática, intracraneal/intracerebral*
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			Hipopotasiemia, aumento del nitrógeno no proteínico (Npn) ^{1*}
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Cefalea	Ansiedad, confusión, mareo, somnolencia, vértigo
<i>Trastornos vasculares</i>			Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Disnea	Tos
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Náusea, vómito	Dolor abdominal, dispepsia, gastritis, estreñimiento, diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Función hepática anormal, aumento de las enzimas hepáticas	Bilirrubinemia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Rash eritematoso, prurito	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Edema, edema periférico, dolor, fiebre, dolor torácico, exudado de la herida	Reacción en el lugar de la inyección, dolor en piernas, fatiga, rubor, síncope, sofoco, edema genital

⁽¹⁾ Npn significa nitrógeno no proteínico, como urea, ácido úrico, aminoácidos, etc.

* Las reacciones adversas al medicamento se produjeron a dosis más altas 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml y 10 mg/0,8 ml.

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml

La hemorragia fue un acontecimiento notificado frecuentemente en pacientes con AI/IMSEST e IMCEST. En el ensayo fase III en AI/IMSEST la incidencia adjudicada de hemorragia grave fue de un 2,1% (fondaparinux) vs. 4,1% (enoxaparina) hasta el Día 9 incluido. En el ensayo fase III en IMCEST

la incidencia adjudicada de hemorragia grave, de acuerdo con el criterio TIMI modificado, fue de un 1,1% (fondaparinux) vs. 1,4% (control [HNF/placebo]) hasta el Día 9 incluido.

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos, notificados con mayor frecuencia en el ensayo fase III en AI/IMSEST (notificados en al menos un 1% de los pacientes tratados con fondaparinux) fueron cefalea, dolor torácico y fibrilación auricular.

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos, notificados con mayor frecuencia en el ensayo fase III en IMCEST (notificados en al menos un 1% de los pacientes tratados con fondaparinux) fueron fibrilación auricular, pirexia, dolor torácico, cefalea, taquicardia ventricular, vómitos e hipotensión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Dosis de fondaparinux superiores a la pauta recomendada pueden incrementar el riesgo de hemorragia. No existe antídoto conocido para fondaparinux.

Una sobredosis acompañada de complicaciones hemorrágicas debe conllevar la suspensión del tratamiento y buscar el agente causal. Debe considerarse iniciar un tratamiento apropiado como la hemostasia quirúrgica, transfusión sanguínea, transfusión de plasma fresco, plasmaféresis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antitrombótico. Código ATC: B01AX05.

Efectos farmacodinámicos

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor X activado (Xa). La actividad antitrombótica de fondaparinux es consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III (ATIII). Por su unión selectiva a la ATIII, fondaparinux potencia (unas 300 veces) la neutralización innata del factor Xa por la ATIII. La neutralización del factor Xa interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. Fondaparinux no inactiva la trombina (factor II activado) y no posee efectos sobre las plaquetas.

A la dosis de 2,5 mg, fondaparinux no afecta los tests plasmáticos de coagulación rutinarios como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de coagulación activado (TCA) o tiempo de protrombina (TP) / Razón Internacional Normalizada (INR) ni tampoco al tiempo de sangrado o la actividad fibrinolítica. Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de prolongación del TTPA.

Fondaparinux normalmente no produce reacciones cruzadas con sueros de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Sin embargo, en raras ocasiones se han recibido informes espontáneos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux.

Estudios clínicos

La prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores se realizó tratando a dichos pacientes hasta 9 días

El programa clínico de fondaparinux fue diseñado para demostrar la eficacia de fondaparinux en la prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV), por ej. trombosis venosa profunda (TVP)

proximal y distal y embolismo pulmonar (EP) en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica de las extremidades inferiores, como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera. En los ensayos clínicos controlados de fase II y III se estudiaron más de 8.000 pacientes (fractura de cadera –1.711, prótesis de cadera –5.829, cirugía mayor de rodilla – 1.367). Se comparó la administración de 2,5 mg de fondaparinux una vez al día iniciada 6-8 horas tras la intervención, con la administración de 40 mg de enoxaparina una vez al día iniciada 12 horas antes de la intervención, ó 30 mg 2 veces al día iniciada de 12-24 horas tras la intervención.

En un análisis global de estos estudios la posología recomendada de fondaparinux frente a enoxaparina se asoció con una disminución significativa (54 % - [95 % CI, 44 %; 63 %]) en la incidencia de ETV evaluada hasta el día 11 tras la intervención, independientemente del tipo de cirugía realizada. La mayoría de los eventos se diagnosticaron por una venografía preestablecida y consistieron principalmente en TVP distal, si bien la incidencia de TVP proximal también se redujo significativamente. La incidencia de ETV sintomáticos, incluyendo EP no era significativamente diferente entre los grupos de tratamiento.

En los estudios frente a 40 mg de enoxaparina una vez al día, iniciada la administración 12 horas antes de la intervención, se observaron hemorragias mayores en el 2,8 % de los pacientes tratados con fondaparinux a la dosis recomendada, frente a un 2,6 % de los pacientes tratados con enoxaparina.

La prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera se realizó tratando a dichos pacientes hasta 24 días tras un tratamiento inicial preventivo de una semana

737 pacientes, previamente sometidos a cirugía de fractura de cadera, participaron en un ensayo clínico randomizado y doble-ciego a los que se administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día durante 7 +/- 1 día. Al final de este período, 656 pacientes se randomizaron y fueron tratados con fondaparinux 2,5 mg una vez al día o placebo, durante un período adicional de 21 +/- 2 días.

Fondaparinux proporcionó una reducción significativa en la incidencia global de Eventos Tromboembólicos Venosos en comparación con placebo [3 pacientes (1,4 %) *versus* 77 pacientes (35 %), respectivamente]. La mayoría de Eventos Tromboembólicos Venosos notificados (70/80) fueron casos de TVP asintomática detectadas por venografía. Fondaparinux también proporcionó una reducción significativa en la incidencia de TVP sintomática (TVP, y/o EP) [1 (0,3 %) *versus* 9 (2,7 %) pacientes, respectivamente] incluyendo dos casos de EP mortal notificados en el grupo placebo. Se ha observado hemorragia no mortal en la zona quirúrgica en 8 pacientes tratados con fondaparinux a 2,5 mg (2,4 %) en comparación con 2 pacientes tratados con placebo (0,6 %).

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes sometidos a cirugía por cáncer abdominal

En un estudio clínico doble ciego y randomizado, 2.927 pacientes se trataron con fondaparinux 2,5 mg una vez al día o dalteparina 5.000 UI una vez al día, con una inyección preoperatorio de 2.500 UI y una primera inyección postoperatorio de 2.500 UI, durante un periodo de 7±2 días. Las principales cirugías fueron colónica/rectal, gástrica, hepática, colecistectomía y otras biliares. El 69 % de los pacientes fueron operados por cáncer. No se incluyó en este estudio a pacientes sometidos a cirugía urológica (excepto renal), ginecológica, laparoscópica o vascular.

En este estudio, la incidencia de ETV totales fue de un 4,6 % (47/1.027) con fondaparinux en comparación con un 6,1 % (62/1.021) con dalteparina: reducción de odds ratio [95 %CI]=-25,8 % [-49,7 %, 9,5 %]. La diferencia en las tasas de ETV totales entre los grupos tratados, que no fue estadísticamente significativa, se debió principalmente a la reducción en la TVP distal asintomática. La incidencia de TVP sintomática fue similar entre los grupos tratados: 6 pacientes (0,4 %) en el grupo de fondaparinux frente a 5 pacientes (0,3 %) en el grupo de dalteparina. En el subgrupo mayor de pacientes sometidos a cirugía por cáncer (69 % de la población tratada), la tasa de ETV fue un 4,7 % en el grupo de fondaparinux frente a un 7,7 % en el grupo de dalteparina.

Se observó hemorragia grave en un 3,4 % de los pacientes en el grupo de fondaparinux y en un 2,4 % del grupo de dalteparina.

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a una movilidad restringida durante la enfermedad aguda

En un estudio clínico aleatorio a doble ciego se trataron a 839 pacientes con fondaparinux 2,5 mg o placebo una vez al día durante un periodo de 6 a 14 días. Este estudio incluyó a pacientes no quirúrgicos inmovilizados con enfermedad aguda, de edad ≥ 60 años, que requerían reposo en cama durante al menos 4 días, y hospitalizados por insuficiencia cardiaca congestiva NYHA clase III/IV y/o enfermedad respiratoria aguda y/o alteración aguda infecciosa o inflamatoria. Fondaparinux redujo significativamente la incidencia global de ETV en comparación con placebo [18 pacientes (5,6 %) vs 34 pacientes (10,5 %), respectivamente]. La mayoría de eventos fueron una TVP distal asintomática. Fondaparinux también redujo significativamente la incidencia de EP fatal adjudicado [0 pacientes (0,0 %) vs 5 pacientes (1,2 %), respectivamente]. Se observó hemorragia grave en 1 paciente (0,2 %) de cada grupo.

Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST)

OASIS 5 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, en el que se comparó la administración de fondaparinux 2,5 mg una vez al día por vía subcutánea con la administración de enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea, en aproximadamente 20.000 pacientes con AI/IMSEST. Todos los pacientes recibieron el tratamiento médico estándar para AI/IMSEST, con un 34% de los pacientes sometidos a ICP y un 9% sometidos a CABG. La duración media del tratamiento fue de 5,5 días en el grupo de fondaparinux y 5,2 días en el grupo de enoxaparina. Los pacientes sometidos a ICP recibieron o fondaparinux intravenoso (pacientes en el grupo de fondaparinux) o HNF intravenosa ajustada según el peso (pacientes en el grupo de enoxaparina) como tratamiento complementario, y dependiendo de cuando se hubiera administrado la última dosis subcutánea y de si estaba planificado el uso de inhibidores GP IIb/IIIa. La edad media de los pacientes fue 67 años, y aproximadamente el 60% tenía al menos 65 años. Aproximadamente el 40% y el 17% de los pacientes tenía insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre ≥ 50 y < 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina entre ≥ 30 y < 50 ml/min), respectivamente.

La variable principal compuesta fue muerte, infarto de miocardio (IM) e isquemia refractaria (IR) en los 9 días siguientes a la aleatorización. En el grupo de pacientes que recibió fondaparinux, el 5,8% sufrió un acontecimiento a Día 9 comparado con el 5,7% del grupo de pacientes tratado con enoxaparina [hazard ratio (razón de riesgo): 1,01; IC del 95%: 0,90-1,13 valor de p de no inferioridad =0,003].

En el Día 30 la incidencia de todas las causas de mortalidad se redujo significativamente de 3,5% en el grupo tratado con enoxaparina a 2,9% en el grupo que recibía fondaparinux [hazard ratio (razón de riesgo): 0,83; IC del 95%: 0,71-0,97; $p=0,02$]. Los efectos sobre las incidencia de IM e IR no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos tratados con fondaparinux y enoxaparina.

La incidencia en el Día 9 de hemorragia grave en pacientes tratados fondaparinux y con enoxaparina fue de un 2,1% y de un 4,1%, respectivamente [hazard ratio (razón de riesgo): 0,52; IC del 95%: 0,44-0,61; $p<0,001$].

Los resultados de eficacia y de hemorragia grave fueron consistentes entre subgrupos pre-definidos tales como de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, tratamientos concomitantes con inhibidores de la agregación plaquetaria (aspirina, tienopiridinas o inhibidores GP IIb/IIIa).

En el subgrupo de pacientes sometidos a ICP tratados con fondaparinux o enoxaparina, un 8,8% y un 8,2% de los pacientes, respectivamente, experimentaron muerte/IM/IR en los 9 días tras la aleatorización [hazard ratio (razón de riesgo): 1,08; IC del 95%: 0,92-1,27]. En este subgrupo, la incidencia de hemorragia grave en pacientes tratados con fondaparinux o enoxaparina fue de un 2,2% y 5,0%, respectivamente, en el día 9 de tratamiento [hazard ratio (razón de riesgo): 0,43; IC del 95%:

0,33-0,57]. En los pacientes sometidos a ICP la incidencia de trombos adjudicados al catéter guía fue de 1,0% en sujetos con fondaparinux frente al 0,3% en sujetos con enoxaparina.

Tratamiento de la angina inestable (AI) o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) en pacientes sometidos a posteriores ICP en tratamiento adyuvante con HNF

En un estudio de 3.235 pacientes con alto riesgo de AI/IMSEST programados para angiografía y tratados con fondaparinux de forma abierta (OASIS8/FUTURA), los 2.026 pacientes con indicación de ICP se randomizaron para recibir una de las dos pautas de tratamiento adyuvante doble ciego de HNF. Todos los pacientes reclutados recibieron 2,5 mg de fondaparinux de forma subcutánea, una vez al día, durante 8 días, o hasta el alta hospitalaria. Los pacientes aleatorizados recibieron o bien una pauta de "dosis baja" de HNF (50 U/kg independientemente del uso planificado de inhibidores de GPIIb/IIIa; monitorizado por TCA (tiempo de coagulación activado) o una pauta de "dosis estándar" de HNF (no uso de inhibidores de GPIIb/IIIa: 85 U/kg, monitorizado por TCA (tiempo de coagulación activado); uso de GPIIb/IIIa: 60 U/kg, monitorizado por TCA (tiempo de coagulación activado) inmediatamente antes del comienzo de la ICP.

Las características basales y la duración del tratamiento con fondaparinux fueron comparables en ambos grupos de HNF. En pacientes aleatorizados a la "dosis estándar de HNF " o al régimen de "dosis baja de HNF " la mediana de la dosis de HNF fue de 85 U/kg y 50 U/kg, respectivamente.

El resultado de la variable primaria fue una combinación de hemorragia mayor, hemorragia menor o complicaciones en la vía de acceso peri-ICP (definido como tiempo de aleatorización hasta 48 horas después de la ICP)

Resultados	Incidencia		Odds Ratio ¹ (IC95%)	p-valor
	Dosis baja de HNF N = 1.024	Dosis estándar de HNF N = 1.002		
Variable primaria Sangrado grave o leve peri-ICP, o complicaciones mayores en el lugar de inyección	4,7%	5,8%	0,80 (0,54; 1,19)	0,267
Variable secundaria				
Sangrado grave peri- ICP	1,4%	1,2%	1,14 (0,53; 2,49)	0,734
Sangrado leve Peri- ICP	0,7%	1,7%	0,40 (0,16; 0,97)	0,042
Complicaciones mayores en el lugar de inyección	3,2%	4,3%	0,74 (0,47; 1,18)	0,207
Sangrado grave o muerte Peri- ICP	5,8%	3,9%	1,51 (1,0; 2,28)	0,051
IM o RVD en el día 30				
Muerte, IM o RVD en el día 30	4,5%	2,9%	1,58 (0,98; 2,53)	0,059

1: Odds ratio: Dosis baja/Dosis estándar

Nota: IM – infarto de miocardio. RVD revascularización del vaso diana

Las incidencias de trombos adjudicados al catéter guía fueron 0,1% (1/1.002) y 0,5% (5/1.024), en pacientes aleatorizados a "dosis baja de HNF" o "dosis estándar de HNF" respectivamente durante la ICP.

Cuatro (0,3%) pacientes no aleatorizados presentaron trombos en el catéter diagnóstico durante la angiografía coronaria. Doce (0,37%) de los pacientes reclutados presentaron trombos en la pared arterial 7 de ellos fueron notificados durante la angiografía y 5 durante la ICP.

Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST)

OASIS 6 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad en el que se comparó la administración de fondaparinux 2,5 mg, una vez al día, con el tratamiento habitual (placebo (47%) o HNF (53%)) en aproximadamente 12.000 pacientes con IMCEST. Todos los pacientes recibieron el tratamiento médico estándar para IMCEST, incluyendo ICP primaria (31%), trombolíticos (45%) o sin reperusión (24%). El 84% de los pacientes tratados con trombolíticos, recibió algún agente específico de tipo distinto a la fibrina (principalmente estreptoquinasa). La duración media del tratamiento fue de 6,2 días en el grupo de fondaparinux. La edad media de los pacientes fue 61 años y aproximadamente el 40% de los pacientes tenía al menos 65 años.

Aproximadamente el 40% y el 14% de los pacientes tenía insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre ≥ 50 y < 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina entre ≥ 30 y < 50 ml/min), respectivamente.

La variable principal compuesta fue muerte e infarto de miocardio recurrente (IM-re) en los 30 días siguientes a la aleatorización. La incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 se redujo significativamente de 11,1% en el grupo control a 9,7% en el grupo que recibía fondaparinux [hazard ratio (razón de riesgo): 0,86; IC al 95%: 0,77-0,96, $p=0,008$]. En el subgrupo predefinido en el que se comparaba fondaparinux y placebo [(pacientes tratados con trombolíticos no específicos para fibrina (77,3%), sin reperfusión (22%), trombolíticos específicos para fibrina (0,3%), ICP primaria (0,4%)], la incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 se redujo significativamente de un 14,0% en el grupo placebo a un 11,3% [hazard ratio (razón de riesgo): 0,80; IC al 95%: 0,69-0,93, $p=0,003$]. En el subgrupo predefinido en el que se comparaba fondaparinux y HNF [(pacientes tratados con ICP primaria (58,5%), trombolíticos específicos para fibrina (13%), trombolíticos no específicos para fibrina (2,6%) y sin reperfusión (25,9%)], los efectos de fondaparinux y HNF en la incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 no fueron estadísticamente diferentes: 8,3% vs 8,7% respectivamente [hazard ratio (razón de riesgo): 0,94; IC al 95%: 0,79-1,11, $p=0,460$]. Sin embargo, en aquellos pacientes de este subgrupo que fueron sometidos a trombolisis o no tuvieron reperfusión (aquellos pacientes no sometidos a ICP primaria), la incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 se redujo significativamente del 14,3% en el grupo de HNF a 11,5% en el grupo de fondaparinux [hazard ratio (razón de riesgo): 0,79; IC al 95%: 0,64-0,98, $p=0,03$].

La incidencia de todas las causas de mortalidad también se redujo en el Día 30 de 8,9% en el grupo control a 7,8% en el grupo de fondaparinux [hazard ratio (razón de riesgo): 0,87; IC al 95%: 0,77-0,98, $p=0,02$]. La diferencia en mortalidad fue estadísticamente significativa en el subgrupo predefinido 1 (placebo como comparador) pero no lo fue en el subgrupo predefinido 2 (HNF como comparador). El beneficio observado sobre la mortalidad en el grupo de fondaparinux se mantuvo hasta el final del periodo de seguimiento el Día 180.

En aquellos pacientes revascularizados con un trombolítico, fondaparinux redujo significativamente la incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 de 13,6% en el grupo control a 10,9% [hazard ratio (razón de riesgo): 0,79; IC al 95%: 0,68-0,93, $p=0,003$]. Entre los pacientes que inicialmente no fueron sometidos a reperfusión, la incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 se redujo significativamente de 15% en el grupo control a 12,1% en el grupo de fondaparinux [hazard ratio (razón de riesgo): 0,79; IC al 95%: 0,65-0,97, $p=0,023$]. En pacientes sometidos a ICP primaria, la incidencia de muerte/IM-re en el Día 30 no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos [6,0% en el grupo de fondaparinux vs 4,8 en el grupo control; hazard ratio (razón de riesgo): 1,26; IC al 95%: 0,96-1,66].

En el Día 9 de tratamiento, un 1,1% de los pacientes tratados con fondaparinux y un 1,4% de los pacientes del grupo control sufrieron una hemorragia grave. De entre los pacientes que recibieron trombolíticos, se produjo hemorragia grave en un 1,3% de los que estaban en tratamiento con fondaparinux y en un 2,0% de los pertenecientes al grupo control. En los pacientes que inicialmente no recibieron reperfusión, la incidencia de hemorragia grave fue de un 1,2% para fondaparinux vs. 1,5% para los controles. La incidencia de hemorragia grave en los pacientes sometidos a ICP primaria fue de un 1,0% para fondaparinux vs 0,4% para los controles.

En los pacientes sometidos a ICP primaria la incidencia de trombos adjudicados al catéter guía fue de 1,2% en sujetos con fondaparinux frente al 0% en los sujetos control.

Los resultados de eficacia y de hemorragia grave fueron consistentes entre subgrupos predefinidos tales como de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, tratamientos concomitantes con inhibidores de la agregación plaquetaria (aspirina, tienopiridinas).

Tratamiento de pacientes con trombosis venosa superficial espontánea sintomática aguda sin Trombosis Venosa Profunda concomitante (TVP)

Se realizó un estudio clínico aleatorizado, doble ciego (CALISTO) que incluyó 3.002 pacientes con trombosis venosa superficial espontánea aislada sintomática aguda, de los miembros inferiores, de al

menos 5 cm de largo, confirmada por ultrasonografía de compresión. No se incluyeron los pacientes que tenían TVP concomitante o trombosis venosa superficial en los 3 cm adyacentes a la confluencia safeno-femoral. Se excluyeron los pacientes que tenían insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), bajo peso corporal (<50 kg), cáncer activo, embolismo pulmonar (EP) sintomático o antecedentes recientes de TVP/PE (<6 meses) o trombosis venosa superficial (<90 días), o trombosis venosa superficial asociada a escleroterapia o a una complicación de la colocación una vía intravenosa, o cuando hubiera alto riesgo de sangrado.

Los pacientes se aleatorizaron para recibir 2,5 mg de fondaparinux una vez al día o placebo durante 45 días además de medias de compresión, analgésicos y /o AINES tópicos. Se continuó el seguimiento hasta el día 77. La población en estudio era un 64% de mujeres, con una media de edad de 58 años; un 4,4% tenía un aclaramiento de creatinina <50 ml/min.

La variable primaria de eficacia, un índice combinado de EP sintomático, TVP sintomática, extensión de la trombosis venosa superficial sintomática, recurrencia de trombosis venosa superficial sintomática o muerte hasta el día 47, se redujo de forma significativa de un 5,9% de los pacientes tratados con placebo a un 0,9% en aquellos que recibieron 2,5 mg de fondaparinux (reducción del riesgo relativo: 85,2%; IC 95%, 73,7% a 91,7% [$p<0,001$]). La incidencia de cada componente tromboembólico de la variable primaria se redujo también de forma significativa en los pacientes con fondaparinux: EP sintomático [0 (0%) vs 5 (0,3%) ($p=0,031$)], TVP sintomática [3 (0,2%) vs 18 (1,2%); reducción del riesgo relativo 83,4% ($p<0,001$)], extensión de trombosis venosa superficial sintomática [4 (0,3%) vs 51 (3,4%); reducción del riesgo relativo 92,2% ($p<0,001$)], recurrencia de trombosis venosa superficial sintomática [5 (0,3%) vs 24 (1,6%); reducción del riesgo relativo 79,2% ($p<0,001$)].

Las tasas de mortalidad fueron bajas y similares entre los grupos de tratamiento con 2 (0,1%) muertes en el grupo de fondaparinux frente a 1 (0,1%) muerte en el grupo placebo.

Se mantuvo la eficacia hasta el día 77 y fue congruente en todos los subgrupos predefinidos, incluyendo pacientes con venas varicosas y pacientes con trombosis venosa superficial localizada por debajo de la rodilla.

El sangrado mayor durante el tratamiento se produjo en 1 (0,1%) paciente con fondaparinux y en 1 (0,1%) paciente con placebo. El sangrado no mayor clínicamente relevante tuvo lugar en 5 (0,3%) pacientes con fondaparinux y 8 (0,5%) pacientes con placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración subcutánea, fondaparinux se absorbe de forma rápida y completa (biodisponibilidad absoluta del 100 %). Después de una inyección subcutánea única de 2,5 mg de fondaparinux a sujetos jóvenes sanos, la concentración plasmática máxima (C_{max} media = 0,34 mg/l) se obtiene 2 horas tras la administración. Concentraciones plasmáticas iguales a la mitad de los valores medios de C_{max} se alcanzan 25 minutos tras la administración.

En sujetos de edad avanzada y sanos, la farmacocinética de fondaparinux administrada subcutáneamente es lineal en el rango de 2 a 8 mg. Tras la administración subcutánea de una dosis al día se obtienen los niveles plasmáticos en el estado estacionario después de 3 a 4 días con un incremento de 1,3 veces en la C_{max} y la AUC.

La media (CV %) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado estacionario de fondaparinux en pacientes sometidos a cirugía de prótesis de cadera que recibieron fondaparinux 2,5 mg administrados una vez al día son: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (h) – 2,8 (18 %) y C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). En pacientes con fractura de cadera, asociada a una avanzada edad, las concentraciones plasmáticas de fondaparinux en el estado estacionario son: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

Distribución

El volumen de distribución de fondaparinux es limitado (7 a 11 litros). Fondaparinux se une *in vitro* elevada y específicamente a la proteína antitrombina, en una unión dependiente de la concentración plasmática (98,6 % a 97 % en un intervalo de concentración de 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas, incluyendo el factor 4 plaquetario (FP4).

Dado que fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas aparte de la ATIII, no se espera interacción alguna con otros medicamentos debida al desplazamiento de la unión a proteínas.

Biotransformación

Aunque no ha sido completamente estudiado, no existe evidencia del metabolismo de fondaparinux y en particular, no hay evidencia de la formación de metabolitos activos.

Fondaparinux no inhibe los CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4) *in vitro*. Por tanto, no es de esperar que fondaparinux interactúe con otros medicamentos *in vivo* por inhibición del metabolismo mediado por CYP.

Eliminación

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de unas 17 horas en voluntarios jóvenes sanos y unas 21 horas en voluntarios de edad avanzada sanos. Fondaparinux se excreta del 64 al 77 % por vía renal en forma de compuesto inalterado.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos - No se ha estudiado fondaparinux en esta población para la prevención de TEV o para el tratamiento de la trombosis venosa superficial o el síndrome coronario agudo (SCA).

Pacientes de edad avanzada- La función renal puede estar disminuida con la edad, por lo que, la capacidad de eliminación de fondaparinux puede estar reducida en de edad avanzada. En pacientes de más de 75 años de edad sometidos a cirugía ortopédica, el aclaramiento plasmático estimado fue de 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes de menos de 65 años.

Insuficiencia renal - En comparación con pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), el aclaramiento plasmático es 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80 ml/min) y, en promedio, 2 veces inferior que en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 50 ml/min). En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto), el aclaramiento plasmático es aproximadamente 5 veces menor que en la función renal normal. Los valores de vida media residual asociada fueron de 29 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada y de 72 horas en pacientes con insuficiencia renal grave.

Sexo - Tras la corrección para el peso corporal no se observaron diferencias entre sexos.

Raza - No se han estudiado prospectivamente diferencias farmacocinéticas debidas a la raza. No obstante, en estudios realizados en Asia (japoneses), en voluntarios sanos no se halló un perfil farmacocinético diferente comparado con voluntarios sanos de raza caucásica. Análogamente, no se observaron diferencias en el aclaramiento plasmático entre pacientes de razas negra y caucásica sometidos a cirugía ortopédica.

Peso corporal - El aclaramiento plasmático de fondaparinux se incrementa con el peso corporal (9 % de incremento por 10 kg).

Insuficiencia hepática - Tras una administración subcutánea única de fondaparinux a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Categoría B Child-Pugh), la C_{max} y el AUC totales (unido y sin unir) disminuyeron en un 22% y un 39%, respectivamente, comparado con sujetos que tenían una

función hepática normal. Las concentraciones plasmáticas más bajas de fondaparinux se atribuyeron a una disminución en la unión de fondaparinux a ATIII a consecuencia de la disminución de las concentraciones plasmáticas de ATIII en sujetos con insuficiencia hepática, y que por tanto produjo un aumento del aclaramiento renal de fondaparinux. Por tanto, se prevé que las concentraciones de fondaparinux libre no varíen en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y por ello no se considera necesario un ajuste de la dosis de acuerdo con la farmacocinética de fondaparinux. La farmacocinética de fondaparinux no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. Los estudios en animales no son suficientes en lo que se refiere a efectos sobre la toxicidad reproductiva, debido a lo limitado de la exposición.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables
Ácido clorhídrico
Hidróxido de sodio.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Si se añade fondaparinux sódico a una solución salina al 0,9% en una minibolsa, esta deberá ser administrada preferiblemente de manera inmediata, si bien puede almacenarse a temperatura ambiente hasta 24 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cuerpo cilíndrico de vidrio de tipo I (1 ml) al que se acopla una aguja de calibre 27 y de 12,7 mm de longitud con un émbolo cuyo capuchón es del elastómero bromobutilo o clorobutilo.

Arixtra está disponible en presentaciones de 2, 7, 10 y 20 jeringas. Existen dos tipos de jeringas:

- jeringas con un émbolo de color azul provistas de un sistema de seguridad automático
- jeringas con un émbolo de color azul provistas de un sistema de seguridad manual

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La administración subcutánea se realiza del mismo modo que con una jeringa clásica. La administración intravenosa debe realizarse a través de una vía intravenosa ya existente, bien de manera directa, o utilizando una minibolsa que contenga un pequeño volumen (25 ó 50 ml) de suero salino al 0,9%.

En las soluciones parenterales debe comprobarse visualmente la ausencia de partículas y cambios de coloración antes de proceder a su administración.

Las instrucciones para la autoadministración mediante inyección subcutánea se recogen en el prospecto del producto.

El sistema de protección de las agujas de las jeringas precargadas de Arixtra se ha diseñado con un sistema de seguridad para proteger de las lesiones por pinchazo de aguja después de la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/206/001-004
EU/1/02/206/021
EU/1/02/206/022
EU/1/02/206/023

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 de marzo 2002
Fecha de la última renovación: 21 de marzo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arixtra 5 mg/0,4 ml solución inyectable, jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 5 mg de fondaparinux sódico en 0,4 ml de solución inyectable.

Excipiente(s) con efecto conocido: contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es un líquido transparente e incoloro o ligeramente amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de adultos con Trombosis Venosa Profunda (TVP) aguda y tratamiento del Embolismo Pulmonar (EP) agudo, excepto en pacientes hemodinámicamente inestables o en pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de fondaparinux es de 7,5 mg una vez al día (pacientes con peso corporal ≥ 50 kg y ≤ 100 kg), administrada por inyección subcutánea. Para pacientes con peso corporal < 50 kg, la dosis recomendada es de 5 mg. Para pacientes con peso corporal > 100 kg, la dosis recomendada es de 10 mg.

El tratamiento debe continuar durante un mínimo de 5 días y hasta que se haya establecido una adecuada anticoagulación oral (International Normalized Ratio entre 2 y 3). Debería iniciarse el tratamiento de anticoagulación oral concomitante tan pronto como sea posible, y normalmente antes de las 72 horas. El periodo medio de administración en los ensayos clínicos fue de 7 días, y la experiencia clínica en tratamientos superiores a 10 días es limitada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada - No es necesario un ajuste de la dosis. Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con edad ≥ 75 años, ya que la función renal disminuye con la edad (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal - Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ver sección 4.4).

No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padecen insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). En este subgrupo, tras una dosis diaria inicial de 10 mg, puede considerarse una reducción de dosis a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético (ver sección 4.4).

Fondaparinux no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática - No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución debido a que no se ha estudiado en este grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Fondaparinux se administra por inyección subcutánea profunda mientras el paciente está recostado. La administración debe efectuarse alternando los lugares de inyección en la pared abdominal anterolateral derecha e izquierda y en la pared abdominal posterolateral derecha e izquierda. Para evitar la pérdida de medicamento cuando se utiliza la jeringa precargada, abstenerse de expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente en toda su longitud, en un pliegue cutáneo formado entre los dedos pulgar e índice, manteniendo el pliegue durante toda la inyección.

Para instrucciones adicionales sobre uso, manipulación y eliminación ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- hemorragia significativa, clínicamente activa
- endocarditis bacteriana aguda
- insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fondaparinux sólo puede administrarse por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular.

Para tratamiento, existe experiencia limitada con fondaparinux en pacientes hemodinámicamente inestables y no existe experiencia en pacientes que requieran trombolisis, embolectomía o inserción de un filtro en la vena cava.

Hemorragia

Fondaparinux, debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (por ejemplo número de plaquetas < 50.000/mm³), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente ó poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

Al igual que otros anticoagulantes, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que se hayan sometido recientemente a una intervención quirúrgica (< 3 días) y únicamente cuando la hemostasia se haya establecido.

No debe administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Durante el tratamiento de la TVP, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfipirazona, ticlopidina ó clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Anestesia raquídea /epidural

En pacientes que reciben fondaparinux para el tratamiento de la TVP y no como profilaxis, no debe ser utilizada la anestesia raquídea/epidural en caso de intervenciones quirúrgicas.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes de edad avanzada se puede reducir la eliminación, y por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux (ver sección 5.2). Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP y con edades < 65 años, 65-75 y > 75 años fueron del 3,0 %, 4,5 % y 6,5 % respectivamente. Las incidencias correspondientes en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de la TVP fueron del 2,5 %, 3,6 % y 8,3 % respectivamente, cuando las incidencias en los pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 5,5 %, 6,6 % y 7,4 %, respectivamente. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada. (ver sección 4.2).

Bajo peso corporal

La experiencia clínica es limitada en pacientes con peso corporal < 50 kg. Fondaparinux deberá administrarse con precaución a una dosis diaria de 5 mg en esta población (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

El riesgo de sangrado aumenta al agravarse la insuficiencia renal. Se sabe que fondaparinux se excreta principalmente por vía renal. Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP con función renal normal, insuficiencia renal leve, insuficiencia renal moderada e insuficiencia renal grave fueron del 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) y 14,5 % (8/55) respectivamente. Las incidencias correspondientes a pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de TVP fueron del 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) y 11,1 % (2/18) respectivamente y en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) y del 10,7 % (3/28), respectivamente. Fondaparinux está contraindicado en la insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30- 50 ml/min). La duración del tratamiento no deberá exceder del período estudiado en el ensayo clínico (media de 7 días) (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2). No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padezcan insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). Fondaparinux deberá administrarse con precaución en dichos pacientes. Tras una dosis inicial diaria de 10 mg, puede considerarse una reducción de la dosis diaria a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática grave

La administración de fondaparinux debe ser considerada con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico (ver sección 4.2).

Pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de Trombocitopenia Inducida por Heparinas (TIH). No se ha estudiado formalmente la eficacia y seguridad de fondaparinux en pacientes con TIH tipo II. Fondaparinux no se une al factor 4 plaquetario y normalmente no presenta reacción cruzada con sueros de pacientes con TIH tipo II. Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux.

Alergia al látex

El protector de la aguja de la jeringa precargada contiene goma de látex natural seco que podría causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de fondaparinux con agentes que puedan elevar el riesgo de sangrado incrementan el riesgo hemorrágico (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos realizados con fondaparinux, los anticoagulantes orales (warfarina) no interaccionan con la farmacocinética de fondaparinux; a la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye en la actividad anticoagulante monitorizada (INR) de warfarina.

Los inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico), los AINEs (piroxicam) y la digoxina no interaccionan con la farmacocinética de fondaparinux. A la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye en el tiempo de sangrado bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico o con piroxicam; asimismo tampoco influye en la farmacocinética de digoxina al alcanzar el estado estacionario.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos clínicos disponibles en mujeres embarazadas expuestas. Los estudios en animales no son suficientes en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el parto y el desarrollo postnatal, debido a la exposición limitada. No se debe prescribir fondaparinux a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Fondaparinux se excreta a través de la leche de rata pero se desconoce si fondaparinux se excreta a través de la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux. Sin embargo, es improbable que se produzca la absorción por vía oral en el niño.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de fondaparinux en la fertilidad humana. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia con fondaparinux son complicaciones hemorrágicas (en diversas localizaciones incluyendo casos raros de sangrado intracraneal/intracerebral y retroperitoneal). Fondaparinux se debe usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia (ver sección 4.4).

La seguridad de fondaparinux se ha valorado en:

- 3.595 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores tratados hasta 9 días (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera tratados durante 3 semanas tras un tratamiento de prevención inicial de una semana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 pacientes sometidos a cirugía abdominal tratados hasta 9 días (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan riesgo de complicaciones tromboembólicas tratados hasta 14 días (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (AI o IMSEST) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) con elevación del segmento ST (IMCEST) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)

- 2.517 pacientes tratados para el TromboEmbolismo Venoso (TEV) y tratados con fondaparinux durante un período medio de 7 días (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml y Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Estas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y médico de las indicaciones. El perfil de reacciones adversas notificado en el programa de SCA coincide con las reacciones adversas del medicamento identificadas en la prevención de TEV.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y su frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
<i>Infecciones e infestaciones</i>			Infecciones postoperatorias de las heridas
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Anemia, hemorragia postoperatoria, hemorragia uterovaginal*, hemoptisis, hematuria, hematoma, hemorragia gingival, púrpura, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemartrosis*, hemorragia ocular*, hematoma*	Trombocitopenia, trombocitemia, plaquetas anormales, trastorno de la coagulación	Hemorragia retroperitoneal*, hepática, intracraneal/intracerebral*
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			Hipopotasiemia, aumento del nitrógeno no proteínico (Npn) ^{1*}
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Cefalea	Ansiedad, confusión, mareo, somnolencia, vértigo
<i>Trastornos vasculares</i>			Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Disnea	Tos
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Náusea, vómito	Dolor abdominal, dispepsia, gastritis, estreñimiento, diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Función hepática anormal, aumento de las enzimas hepáticas	Bilirrubinemia

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Rash eritematoso, prurito	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Edema, edema periférico, dolor, fiebre, dolor torácico, exudado de la herida	Reacción en el lugar de la inyección, dolor en piernas, fatiga, rubor, síncope, sofoco, edema genital

⁽¹⁾ Npn significa nitrógeno no proteínico, como urea, ácido úrico, aminoácidos, etc.

* Las reacciones adversas al medicamento se produjeron a dosis más altas 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml y 10 mg/0,8 ml.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Dosis de fondaparinux superiores a la pauta recomendada pueden incrementar el riesgo de hemorragia. Se desconoce antídoto para fondaparinux.

Una sobredosis acompañada de complicaciones hemorrágicas debe conllevar la suspensión del tratamiento y buscar el agente causal. Debe considerarse iniciar un tratamiento apropiado como la hemostasia quirúrgica, transfusión sanguínea, transfusión de plasma fresco, plasmaféresis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antitrombótico. Código ATC: B01AX05.

Efectos farmacodinámicos

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor X activado (Xa). La actividad antitrombótica de fondaparinux es consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III (antitrombina). Por su unión selectiva a la antitrombina, fondaparinux potencia (unas 300 veces) la neutralización innata del factor Xa por la antitrombina. La neutralización del factor Xa interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. Fondaparinux no inactiva la trombina (factor II activado) y no posee efectos sobre las plaquetas.

A las dosis utilizadas para el tratamiento, fondaparinux no afecta, de forma clínicamente relevante, los tests plasmáticos de coagulación rutinarios como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de coagulación activado (TCA) o tiempo de protrombina (TP) / Razón Internacional Normalizada (INR) ni tampoco al tiempo de sangrado o la actividad fibrinolítica. Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de prolongación del TTPA. A dosis elevadas pueden producirse cambios en la TTPA. A la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye significativamente en la actividad anticoagulante (INR) de warfarina.

Fondaparinux normalmente no produce reacciones cruzadas con sueros de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Sin embargo, en raras ocasiones se han recibido informes espontáneos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux.

Estudios clínicos

El programa clínico de fondaparinux en el tratamiento del tromboembolismo venoso fue diseñado para demostrar la eficacia de fondaparinux en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y del embolismo pulmonar (EP). En los ensayos clínicos controlados de fase II y III se estudiaron alrededor de 4.874 pacientes.

Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda

En un ensayo clínico a doble ciego, randomizado, con pacientes que presentaban un diagnóstico confirmado de TVP sintomática aguda, se administró fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal \geq 50 kg, \leq 100 kg) ó 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día y se comparó con enoxaparina sódica 1 mg/kg subcutáneamente 2 veces al día. Fueron tratados un total de 2.192 pacientes; para ambos grupos, los pacientes se trataron durante al menos 5 días y un máximo de 26 días (media de 7 días). Ambos grupos de tratamiento recibieron una terapia con antagonistas de la vitamina k, iniciada generalmente durante las 72 horas tras la primera administración del fármaco del estudio y continuó durante 90 ± 7 días, con ajustes regulares de la dosis para alcanzar un INR de 2-3. El primer endpoint de eficacia fue la combinación de TEV no mortal recurrente sintomático confirmado y TEV mortal notificado hasta el Día 97. El tratamiento con fondaparinux a demostró ser no inferior a enoxaparina (incidencia TEV 3,9 % y 4,1 %, respectivamente).

Se observó durante el periodo inicial del tratamiento un mayor sangrado en 1,1 % de los pacientes tratados con fondaparinux, comparado con 1,2 % de los pacientes tratados con enoxaparina.

Tratamiento del Embolismo Pulmonar

Se realizó un ensayo clínico abierto, randomizado, en pacientes que presentaban un diagnóstico de EP sintomático agudo. El diagnóstico fue confirmado con controles objetivos (gammagrafía, angiografía pulmonar o tomografía espiral computerizada). Se excluyeron los pacientes que requirieron trombolisis o embolectomía o filtro en la vena cava. Durante la fase de selección los pacientes aleatorizados podrían haber sido pretratados con HNF pero se excluyeron los pacientes tratados durante más de 24 horas con dosis terapéuticas de anticoagulante o con hipertensión no controlada. Se administró fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal \geq 50 kg, \leq 100 kg) ó 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día y se comparó con heparina no fraccionada administrada IV en bolus (5.000 UI) seguida de una perfusión continua IV ajustada para mantener los valores control de TTPA entre 1,5 – 2,5. Se trataron un total de 2.184 pacientes; para ambos grupos, los pacientes fueron tratados durante al menos 5 días y hasta un máximo de 22 días (media de 7 días). Ambos grupos de tratamiento recibieron una terapia con antagonistas de la vitamina K generalmente iniciada durante las 72 horas tras la primera administración del fármaco del estudio y continuaron durante 90 ± 7 días, con dosis regulares ajustadas para alcanzar un INR de 2-3. El endpoint primario de eficacia fue la combinación de TEV no mortal recurrente sintomático confirmado y TEV mortal notificado hasta el Día 97. El tratamiento con fondaparinux demostró ser no inferior a la heparina no fraccionada (incidencia TEV 3,8 % y 5,0 %, respectivamente).

Se observó durante el periodo inicial del tratamiento un mayor sangrado en 1,3 % de los pacientes tratados con fondaparinux, comparado con 1,1 % de los pacientes tratados con heparina no fraccionada.

Estudio piloto de farmacocinética y de exploración de dosis de fondaparinux en niños con trombosis venosa aguda

En un estudio abierto, 24 pacientes pediátricos (n=10, de 1 a \leq 5 años de edad, peso entre 8 y 20 kg; n=7, de 6 a \leq 12 años de edad, peso entre 17 y 47 kg y n=7, de 13 a \leq 18 años de edad, peso entre 47 y 130 kg) que fueron diagnosticados con trombosis venosa aguda al comienzo del estudio, fueron tratados con fondaparinux. La mayoría de los pacientes eran hispanos (67%) y el 58% eran varones.

Fondaparinux fue administrado a una dosis inicial de 0,1 mg/kg subcutáneamente una vez al día y la dosis fue ajustada para alcanzar concentraciones máximas de fondaparinux sódico de 0,5 a 1 mg/L a las 4 horas. La duración media del tratamiento en este estudio fue de 3,5 días. La mayoría de los pacientes (88%) alcanzaron la concentración de fondaparinux deseada a las 4 horas tras la primera dosis de fondaparinux. Dos pacientes notificaron hemorragia durante el estudio. Uno experimentó encefalopatía hipertensiva junto con hemorragia intracraneal al quinto día de tratamiento, lo que conllevó a la interrupción de la administración de fondaparinux. En otro paciente se notificó hemorragia gastrointestinal menor al quinto día de tratamiento, lo que conllevó a la interrupción temporal de fondaparinux. No se puede establecer conclusión alguna con respecto a la eficacia clínica de este estudio no controlado.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de fondaparinux sódico se deriva de las concentraciones plasmáticas de fondaparinux cuantificadas vía actividad anti factor Xa. Únicamente fondaparinux puede utilizarse para calibrar el ensayo de valoración anti-Xa (los estándares internacionales de heparina o HBPM no son apropiados para este uso). Como resultado, las concentraciones de fondaparinux se expresan en miligramos (mg).

Absorción

Tras la administración subcutánea, fondaparinux se absorbe de forma rápida y completa (biodisponibilidad absoluta del 100 %). Después de una inyección subcutánea única de 2,5 mg de fondaparinux a sujetos jóvenes sanos, la concentración plasmática máxima (C_{max} media = 0,34 mg/l) se obtiene 2 horas tras la administración. Concentraciones plasmáticas iguales a la mitad de los valores medios de C_{max} se alcanzan 25 minutos tras la administración.

En sujetos de edad avanzada y sanos, la farmacocinética de fondaparinux administrada subcutáneamente es lineal en el rango de 2 a 8 mg. Siguiendo la administración de una dosis al día se obtienen los niveles plasmáticos del steady state después de 3 a 4 días con un incremento de 1,3 veces en la C_{max} y la AUC.

La media (CV %) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado estacionario de fondaparinux en pacientes sometidos a cirugía de prótesis de cadera que recibieron fondaparinux 2,5 mg administrados una vez al día son: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (h) – 2,8 (18 %) y C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). En pacientes con fractura de cadera, asociada a una avanzada edad, las concentraciones plasmáticas de fondaparinux en el estado estacionario son: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

En el tratamiento de la TVP y el EP, se administró a los pacientes fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal \geq 50 kg, \leq 100 kg) o 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día; las dosis ajustadas al peso corporal proporcionaron una exposición similar en todas las categorías de peso corporal. La media (CV%) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado estacionario de fondaparinux en pacientes con TEV que recibieron el régimen de dosis propuesto de fondaparinux son: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (h) – 2,4 (8 %) y C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). Los percentiles asociados 5° y 95° son, respectivamente, 0,97 y 1,92 para C_{max} (mg/l), y 0,24 y 0,95 para C_{min} (mg/l).

Distribución

El volumen de distribución de fondaparinux es limitado (7 a 11 litros). Fondaparinux se une *in vitro* elevada y específicamente a la proteína antitrombina, en una unión dependiente de la concentración plasmática (98,6 % a 97 % en un intervalo de concentración de 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas, incluyendo el factor 4 plaquetario (FP4).

Dado que fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas aparte de la antitrombina, no se espera interacción alguna con otros medicamentos debida al desplazamiento de la unión a proteínas.

Biotransformación

Aunque no ha sido completamente estudiado, no existe evidencia del metabolismo de fondaparinux y en particular, no hay evidencia de la formación de metabolitos activos.

Fondaparinux no inhibe los CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4) *in vitro*. Por tanto, no es de esperar que fondaparinux interactúe con otros medicamentos *in vivo* por inhibición del metabolismo mediado por CYP.

Eliminación

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de unas 17 horas en voluntarios jóvenes sanos y unas 21 horas en voluntarios de edad avanzada sanos. Fondaparinux se excreta del 64 al 77 % por vía renal en forma de compuesto inalterado.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos – Existen escasos datos disponibles en pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada - La función renal puede estar disminuida con la edad, por lo que, la capacidad de eliminación de fondaparinux puede estar reducida en de edad avanzada. En pacientes de más de 75 años de edad, sometidos a cirugía ortopédica y a los que se les administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día el aclaramiento plasmático estimado fue de 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes de menos de 65 años. Un diseño similar se ha observado con los pacientes tratados de TVP y EP.

Insuficiencia renal - En comparación con pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), para pacientes sometidos a cirugía ortopédica y a los que se les administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día, el aclaramiento plasmático es 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80 ml/min) y, en promedio, 2 veces inferior que en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 50 ml/min). En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto), el aclaramiento plasmático es aproximadamente 5 veces menor que en la función renal normal. Los valores de vida media residual asociada fueron de 29 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada y de 72 horas en pacientes con insuficiencia renal grave. Un diseño similar se ha observado con los pacientes tratados de TVP y EP.

Peso corporal - El aclaramiento plasmático de fondaparinux se incrementa con el peso corporal (9 % de incremento por 10 kg).

Sexo - Tras la corrección para el peso corporal no se observaron diferencias entre sexos.

Raza - No se han estudiado prospectivamente diferencias farmacocinéticas debidas a la raza. No obstante, en estudios realizados en Asia (japoneses), en voluntarios sanos no se halló un perfil farmacocinético diferente comparado con voluntarios sanos de raza caucásica. Análogamente, no se observaron diferencias en el aclaramiento plasmático entre pacientes de razas negra y caucásica sometidos a cirugía ortopédica.

Insuficiencia hepática - Tras una administración subcutánea única de fondaparinux a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Categoría B Child-Pugh), la C_{max} y el AUC totales (unido y sin unir) disminuyeron en un 22% y un 39%, respectivamente, comparado con sujetos que tenían una función hepática normal. Las concentraciones plasmáticas más bajas de fondaparinux se atribuyeron a una disminución en la unión de fondaparinux a ATIII a consecuencia de la disminución de las concentraciones plasmáticas de ATIII en sujetos con insuficiencia hepática, y que por tanto produjo un aumento del aclaramiento renal de fondaparinux. Por tanto, se prevé que las concentraciones de fondaparinux libre no varíen en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y por ello no se considera necesario un ajuste de la dosis de acuerdo con la farmacocinética de fondaparinux. La farmacocinética de fondaparinux no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y genotoxicidad. Los estudios de dosis repetidas y de toxicidad en la reproducción no revelan un riesgo especial pero no proporcionaron una documentación adecuada en los márgenes de seguridad debido a la limitada exposición en las especies animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables
Ácido clorhídrico
Hidróxido de sodio.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cuerpo cilíndrico de vidrio de tipo I (1 ml) al que se acopla una aguja de calibre 27 y de 12,7 mm de longitud con un émbolo cuyo capuchón es del elastómero clorobutilo.

Arixtra 5 mg/0,4 ml está disponible en presentaciones de 2, 7, 10 y 20 jeringas. Existen dos tipos de jeringas:

- jeringas con un émbolo de color naranja provistas de un sistema de seguridad automático
- jeringas con un émbolo de color naranja provistas de un sistema de seguridad manual

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La administración subcutánea se realiza del mismo modo que con una jeringa clásica.

En las soluciones parenterales debe comprobarse visualmente la ausencia de partículas y cambios de coloración antes de proceder a su administración.

Las instrucciones para la autoadministración se mencionan en el prospecto del producto. Las jeringas precargadas de Arixtra se han diseñado con un sistema de seguridad para proteger de las lesiones por pinchazo de aguja después de la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento es de un solo uso.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublín 15,
DUBLIN
Irlanda

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/206/009-011, 018
EU/1/02/206/027
EU/1/02/206/028
EU/1/02/206/033

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 de marzo 2002
Fecha de la última renovación: 21 de marzo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml solución inyectable, jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 7,5 mg de fondaparinux sódico en 0,6 ml de solución inyectable.

Excipiente(s) con efecto conocido: contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es un líquido transparente e incoloro o ligeramente amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de adultos con Trombosis Venosa Profunda (TVP) aguda y tratamiento del Embolismo Pulmonar (EP) agudo, excepto en pacientes hemodinámicamente inestables o en pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de fondaparinux es de 7,5 mg una vez al día (pacientes con peso corporal ≥ 50 kg y ≤ 100 kg), administrada por inyección subcutánea. Para pacientes con peso corporal < 50 kg, la dosis recomendada es de 5 mg. Para pacientes con peso corporal > 100 kg, la dosis recomendada es de 10 mg.

El tratamiento debe continuar durante un mínimo de 5 días y hasta que se haya establecido una adecuada anticoagulación oral (International Normalized Ratio entre 2 y 3). Debería iniciarse el tratamiento de anticoagulación oral concomitante tan pronto como sea posible, y normalmente antes de las 72 horas. El periodo medio de administración en los ensayos clínicos fue de 7 días, y la experiencia clínica en tratamientos superiores a 10 días es limitada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada - No es necesario un ajuste de la dosis. Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con edad ≥ 75 años, ya que la función renal disminuye con la edad (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal - Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ver sección 4.4).

No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padecen insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). En este subgrupo, tras una dosis diaria inicial de 10 mg, puede considerarse una reducción de dosis a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético (ver sección 4.4).

Fondaparinux no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática - No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución debido a que no se ha estudiado en este grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Fondaparinux se administra por inyección subcutánea profunda mientras el paciente está recostado. La administración debe efectuarse alternando los lugares de inyección en la pared abdominal anterolateral derecha e izquierda y en la pared abdominal posterolateral derecha e izquierda. Para evitar la pérdida de medicamento cuando se utiliza la jeringa precargada, abstenerse de expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente en toda su longitud, en un pliegue cutáneo formado entre los dedos pulgar e índice, manteniendo el pliegue durante toda la inyección.

Para instrucciones adicionales sobre uso, manipulación y eliminación ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- hemorragia significativa, clínicamente activa
- endocarditis bacteriana aguda
- insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fondaparinux sólo puede administrarse por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular.

Para tratamiento, existe experiencia limitada con fondaparinux en pacientes hemodinámicamente inestables y no existe experiencia en pacientes que requieran trombolisis, embolectomía o inserción de un filtro en la vena cava.

Hemorragia

Fondaparinux, debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (por ejemplo número de plaquetas < 50.000/mm³), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente ó poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

Al igual que otros anticoagulantes, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que se hayan sometido recientemente a una intervención quirúrgica (< 3 días) y únicamente cuando la hemostasia se haya establecido.

No debe administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Durante el tratamiento de la TVP, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ó clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Anestesia raquídea /epidural

En pacientes que reciben fondaparinux para el tratamiento de la TVP y no como profilaxis, no debe ser utilizada la anestesia raquídea/epidural en caso de intervenciones quirúrgicas.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes de edad avanzada se puede reducir la eliminación, y por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux (ver sección 5.2). Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP y con edades < 65 años, 65-75 y > 75 años fueron del 3,0 %, 4,5 % y 6,5 % respectivamente. Las incidencias correspondientes en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de la TVP fueron del 2,5 %, 3,6 % y 8,3 % respectivamente, cuando las incidencias en los pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 5,5 %, 6,6 % y 7,4 %, respectivamente. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada. (ver sección 4.2).

Bajo peso corporal

La experiencia clínica es limitada en pacientes con peso corporal < 50 kg. Fondaparinux deberá administrarse con precaución a una dosis diaria de 5 mg en esta población (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

El riesgo de sangrado aumenta al agravarse la insuficiencia renal. Se sabe que fondaparinux se excreta principalmente por vía renal. Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP con función renal normal, insuficiencia renal leve, insuficiencia renal moderada e insuficiencia renal grave fueron del 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) y 14,5 % (8/55) respectivamente. Las incidencias correspondientes a pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de TVP fueron del 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) y 11,1 % (2/18) respectivamente y en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) y del 10,7 % (3/28), respectivamente. Fondaparinux está contraindicado en la insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). La duración del tratamiento no deberá exceder del período estudiado en el ensayo clínico (media de 7 días) (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2). No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padezcan insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). Fondaparinux deberá administrarse con precaución en dichos pacientes. Tras una dosis inicial diaria de 10 mg, puede considerarse una reducción de la dosis diaria a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática grave

La administración de fondaparinux debe ser considerada con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico (ver sección 4.2).

Pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de Trombocitopenia Inducida por Heparinas (TIH). No se ha estudiado formalmente la eficacia y seguridad de fondaparinux en pacientes con TIH tipo II. Fondaparinux no se une al factor 4 plaquetario y normalmente no presenta reacción cruzada con sueros de pacientes con TIH tipo II. Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux.

Alergia al látex

El protector de la aguja de la jeringa precargada contiene goma de látex natural seco que podría causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de fondaparinux con agentes que puedan elevar el riesgo de sangrado incrementan el riesgo hemorrágico (ver sección 4.4). En ensayos clínicos realizados con fondaparinux, los anticoagulantes orales (warfarina) no interactúan con la farmacocinética de fondaparinux; a la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye en la actividad anticoagulante monitorizada (INR) de warfarina.

Los inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico), los AINEs (piroxicam) y la digoxina no interactúan con la farmacocinética de fondaparinux. A la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye en el tiempo de sangrado bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico o con piroxicam; asimismo tampoco influye en la farmacocinética de digoxina al alcanzar el estado estacionario.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos clínicos disponibles en mujeres embarazadas expuestas. Los estudios en animales no son suficientes en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el parto y el desarrollo postnatal, debido a la exposición limitada. No se debe prescribir fondaparinux a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Fondaparinux se excreta a través de la leche de rata pero se desconoce si fondaparinux se excreta a través de la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux. Sin embargo, es improbable que se produzca la absorción por vía oral en el niño.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de fondaparinux en la fertilidad humana. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia con fondaparinux son complicaciones hemorrágicas (en diversas localizaciones incluyendo casos raros de sangrado intracraneal/intracerebral y retroperitoneal). Fondaparinux se debe usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia (ver sección 4.4).

La seguridad de fondaparinux se ha valorado en:

- 3.595 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores tratados hasta 9 días (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera tratados durante 3 semanas tras un tratamiento de prevención inicial de una semana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 pacientes sometidos a cirugía abdominal tratados hasta 9 días (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan riesgo de complicaciones tromboembólicas tratados hasta 14 días (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (AI o IMSEST) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) con elevación del segmento ST (IMCEST) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)

- 2.517 pacientes tratados para el TromboEmbolismo Venoso (TEV) y tratados con fondaparinux durante un período medio de 7 días (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml y Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Estas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y médico de las indicaciones. El perfil de reacciones adversas notificado en el programa de SCA coincide con las reacciones adversas del medicamento identificadas en la prevención de TEV.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y su frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
<i>Infecciones e infestaciones</i>			Infecciones postoperatorias de las heridas
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Anemia, hemorragia postoperatoria, hemorragia uterovaginal*, hemoptisis, hematuria, hematoma, hemorragia gingival, púrpura, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemartrosis*, hemorragia ocular*, hematoma*	Trombocitopenia, trombocitemia, plaquetas anormales, trastorno de la coagulación	Hemorragia retroperitoneal*, hepática, intracraneal/intracerebral*
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			Hipopotasiemia, aumento del nitrógeno no proteínico (Npn) ^{1*}
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Cefalea	Ansiedad, confusión, mareo, somnolencia, vértigo
<i>Trastornos vasculares</i>			Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Disnea	Tos
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Náusea, vómito	Dolor abdominal, dispepsia, gastritis, estreñimiento, diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Función hepática anormal, aumento de las enzimas hepáticas	Bilirrubinemia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Rash eritematoso, prurito	

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>		Edema, edema periférico, dolor, fiebre, dolor torácico, exudado de la herida	Reacción en el lugar de la inyección, dolor en piernas, fatiga, rubor, síncope, sofoco, edema genital

⁽¹⁾ Npn significa nitrógeno no proteínico, como urea, ácido úrico, aminoácidos, etc.

* Las reacciones adversas al medicamento se produjeron a dosis más altas 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml y 10 mg/0,8 ml.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Dosis de fondaparinux superiores a la pauta recomendada pueden incrementar el riesgo de hemorragia. Se desconoce antídoto para fondaparinux.

Una sobredosis acompañada de complicaciones hemorrágicas debe conllevar la suspensión del tratamiento y buscar el agente causal. Debe considerarse iniciar un tratamiento apropiado como la hemostasia quirúrgica, transfusión sanguínea, transfusión de plasma fresco, plasmáferesis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antitrombótico. Código ATC: B01AX05.

Efectos farmacodinámicos

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor X activado (Xa). La actividad antitrombótica de fondaparinux es consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III (antitrombina). Por su unión selectiva a la antitrombina, fondaparinux potencia (unas 300 veces) la neutralización innata del factor Xa por la antitrombina. La neutralización del factor Xa interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. Fondaparinux no inactiva la trombina (factor II activado) y no posee efectos sobre las plaquetas.

A las dosis utilizadas para el tratamiento, fondaparinux no afecta, de forma clínicamente relevante, los tests plasmáticos de coagulación rutinarios como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de coagulación activado (TCA) o tiempo de protrombina (TP) / Razón Internacional Normalizada (INR) ni tampoco al tiempo de sangrado o la actividad fibrinolítica. Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de prolongación del TTPA. A dosis elevadas pueden producirse cambios en la TTPA. A la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye significativamente en la actividad anticoagulante (INR) de warfarina.

Fondaparinux normalmente no produce reacciones cruzadas con sueros de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Sin embargo, en raras ocasiones se han recibido informes espontáneos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux.

Estudios clínicos

El programa clínico de fondaparinux en el tratamiento del tromboembolismo venoso fue diseñado para demostrar la eficacia de fondaparinux en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y del embolismo pulmonar (EP). En los ensayos clínicos controlados de fase II y III se estudiaron alrededor de 4.874 pacientes.

Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda

En un ensayo clínico a doble ciego, randomizado, con pacientes que presentaban un diagnóstico confirmado de TVP sintomática aguda, se administró fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal \geq 50 kg, \leq 100 kg) ó 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día y se comparó con enoxaparina sódica 1 mg/kg subcutáneamente 2 veces al día. Fueron tratados un total de 2.192 pacientes; para ambos grupos, los pacientes se trataron durante al menos 5 días y un máximo de 26 días (media de 7 días). Ambos grupos de tratamiento recibieron una terapia con antagonistas de la vitamina k, iniciada generalmente durante las 72 horas tras la primera administración del fármaco del estudio y continuó durante 90 ± 7 días, con ajustes regulares de la dosis para alcanzar un INR de 2-3. El primer endpoint de eficacia fue la combinación de TEV no mortal recurrente sintomático confirmado y TEV mortal notificado hasta el Día 97. El tratamiento con fondaparinux a demostró ser no inferior a enoxaparina (incidencia TEV 3,9 % y 4,1 %, respectivamente).

Se observó durante el periodo inicial del tratamiento un mayor sangrado en 1,1 % de los pacientes tratados con fondaparinux, comparado con 1,2 % de los pacientes tratados con enoxaparina.

Tratamiento del Embolismo Pulmonar

Se realizó un ensayo clínico abierto, randomizado, en pacientes que presentaban un diagnóstico de EP sintomático agudo. El diagnóstico fue confirmado con controles objetivos (gammagrafía, angiografía pulmonar o tomografía espiral computerizada). Se excluyeron los pacientes que requirieron trombolisis o embolectomía o filtro en la vena cava. Durante la fase de selección los pacientes aleatorizados podrían haber sido pretratados con HNF pero se excluyeron los pacientes tratados durante más de 24 horas con dosis terapéuticas de anticoagulante o con hipertensión no controlada. Se administró fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal \geq 50 kg, \leq 100 kg) ó 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día y se comparó con heparina no fraccionada administrada IV en bolus (5.000 UI) seguida de una perfusión continua IV ajustada para mantener los valores control de TTPA entre 1,5 – 2,5. Se trataron un total de 2.184 pacientes; para ambos grupos, los pacientes fueron tratados durante al menos 5 días y hasta un máximo de 22 días (media de 7 días). Ambos grupos de tratamiento recibieron una terapia con antagonistas de la vitamina K generalmente iniciada durante las 72 horas tras la primera administración del fármaco del estudio y continuaron durante 90 ± 7 días, con dosis regulares ajustadas para alcanzar un INR de 2-3. El endpoint primario de eficacia fue la combinación de TEV no mortal recurrente sintomático confirmado y TEV mortal notificado hasta el Día 97. El tratamiento con fondaparinux demostró ser no inferior a la heparina no fraccionada (incidencia TEV 3,8 % y 5,0 %, respectivamente).

Se observó durante el periodo inicial del tratamiento un mayor sangrado en 1,3 % de los pacientes tratados con fondaparinux, comparado con 1,1 % de los pacientes tratados con heparina no fraccionada.

Estudio piloto de farmacocinética y de exploración de dosis de fondaparinux en niños con trombosis venosa aguda

En un estudio abierto, 24 pacientes pediátricos (n=10, de 1 a \leq 5 años de edad, peso entre 8 y 20 kg; n=7, de 6 a \leq 12 años de edad, peso entre 17 y 47 kg y n=7, de 13 a \leq 18 años de edad, peso entre 47 y 130 kg) que fueron diagnosticados con trombosis venosa aguda al comienzo del estudio, fueron tratados con fondaparinux. La mayoría de los pacientes eran hispanos (67%) y el 58% eran varones. Fondaparinux fue administrado a una dosis inicial de 0,1 mg/kg subcutáneamente una vez al día y la dosis fue ajustada para alcanzar concentraciones máximas de fondaparinux sódico de 0,5 a 1 mg/L a las 4 horas. La duración media del tratamiento en este estudio fue de 3,5 días. La mayoría de los pacientes (88%) alcanzaron la concentración de fondaparinux deseada a las 4 horas tras la primera dosis de

fondaparinux. Dos pacientes notificaron hemorragia durante el estudio. Uno experimentó encefalopatía hipertensiva junto con hemorragia intracranial al quinto día de tratamiento, lo que conllevó a la interrupción de la administración de fondaparinux. En otro paciente se notificó hemorragia gastrointestinal menor al quinto día de tratamiento, lo que conllevó a la interrupción temporal de fondaparinux. No se puede establecer conclusión alguna con respecto a la eficacia clínica de este estudio no controlado.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de fondaparinux sódico se deriva de las concentraciones plasmáticas de fondaparinux cuantificadas vía actividad anti factor Xa. Únicamente fondaparinux puede utilizarse para calibrar el ensayo de valoración anti-Xa (los estándares internacionales de heparina o HBPM no son apropiados para este uso). Como resultado, las concentraciones de fondaparinux se expresan en miligramos (mg).

Absorción

Tras la administración subcutánea, fondaparinux se absorbe de forma rápida y completa (biodisponibilidad absoluta del 100 %). Después de una inyección subcutánea única de 2,5 mg de fondaparinux a sujetos jóvenes sanos, la concentración plasmática máxima (C_{max} media = 0,34 mg/l) se obtiene 2 horas tras la administración. Concentraciones plasmáticas iguales a la mitad de los valores medios de C_{max} se alcanzan 25 minutos tras la administración.

En sujetos de edad avanzada y sanos, la farmacocinética de fondaparinux administrada subcutáneamente es lineal en el rango de 2 a 8 mg. Siguiendo la administración de una dosis al día se obtienen los niveles plasmáticos del steady state después de 3 a 4 días con un incremento de 1,3 veces en la C_{max} y la AUC.

La media (CV %) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado estacionario de fondaparinux en pacientes sometidos a cirugía de prótesis de cadera que recibieron fondaparinux 2,5 mg administrados una vez al día son: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (h) – 2,8 (18 %) y C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). En pacientes con fractura de cadera, asociada a una avanzada edad, las concentraciones plasmáticas de fondaparinux en el estado estacionario son: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

En el tratamiento de la TVP y el EP, se administró a los pacientes fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal \geq 50 kg, \leq 100 kg) o 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día; las dosis ajustadas al peso corporal proporcionaron una exposición similar en todas las categorías de peso corporal. La media (CV%) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado estacionario de fondaparinux en pacientes con TEV que recibieron el régimen de dosis propuesto de fondaparinux son: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (h) – 2,4 (8 %) y C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). Los percentiles asociados 5° y 95° son, respectivamente, 0,97 y 1,92 para C_{max} (mg/l), y 0,24 y 0,95 para C_{min} (mg/l).

Distribución

El volumen de distribución de fondaparinux es limitado (7 a 11 litros). Fondaparinux se une *in vitro* elevada y específicamente a la proteína antitrombina, en una unión dependiente de la concentración plasmática (98,6 % a 97 % en un intervalo de concentración de 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas, incluyendo el factor 4 plaquetario (FP4).

Dado que fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas aparte de la antitrombina, no se espera interacción alguna con otros medicamentos debida al desplazamiento de la unión a proteínas.

Biotransformación

Aunque no ha sido completamente estudiado, no existe evidencia del metabolismo de fondaparinux y en particular, no hay evidencia de la formación de metabolitos activos.

Fondaparinux no inhibe los CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4) *in vitro*. Por tanto, no es de esperar que fondaparinux interactúe con otros medicamentos *in vivo* por inhibición del metabolismo mediado por CYP.

Eliminación

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de unas 17 horas en voluntarios jóvenes sanos y unas 21 horas en voluntarios de edad avanzada sanos. Fondaparinux se excreta del 64 al 77 % por vía renal en forma de compuesto inalterado.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos - Existen escasos datos disponibles en pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada - La función renal puede estar disminuida con la edad, por lo que, la capacidad de eliminación de fondaparinux puede estar reducida en de edad avanzada. En pacientes de más de 75 años de edad, sometidos a cirugía ortopédica y a los que se les administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día el aclaramiento plasmático estimado fue de 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes de menos de 65 años. Un diseño similar se ha observado con los pacientes tratados de TVP y EP.

Insuficiencia renal - En comparación con pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), para pacientes sometidos a cirugía ortopédica y a los que se les administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día, el aclaramiento plasmático es 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80 ml/min) y, en promedio, 2 veces inferior que en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 50 ml/min). En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto), el aclaramiento plasmático es aproximadamente 5 veces menor que en la función renal normal. Los valores de vida media residual asociada fueron de 29 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada y de 72 horas en pacientes con insuficiencia renal grave. Un diseño similar se ha observado con los pacientes tratados de TVP y EP.

Peso corporal - El aclaramiento plasmático de fondaparinux se incrementa con el peso corporal (9 % de incremento por 10 kg).

Sexo - Tras la corrección para el peso corporal no se observaron diferencias entre sexos.

Raza - No se han estudiado prospectivamente diferencias farmacocinéticas debidas a la raza. No obstante, en estudios realizados en Asia (japoneses), en voluntarios sanos no se halló un perfil farmacocinético diferente comparado con voluntarios sanos de raza caucásica. Análogamente, no se observaron diferencias en el aclaramiento plasmático entre pacientes de razas negra y caucásica sometidos a cirugía ortopédica.

Insuficiencia hepática - Tras una administración subcutánea única de fondaparinux a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Categoría B Child-Pugh), la C_{max} y el AUC totales (unido y sin unir) disminuyeron en un 22% y un 39%, respectivamente, comparado con sujetos que tenían una función hepática normal. Las concentraciones plasmáticas más bajas de fondaparinux se atribuyeron a una disminución en la unión de fondaparinux a ATIII a consecuencia de la disminución de las concentraciones plasmáticas de ATIII en sujetos con insuficiencia hepática, y que por tanto produjo un aumento del aclaramiento renal de fondaparinux. Por tanto, se prevé que las concentraciones de fondaparinux libre no varíen en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y por ello no se considera necesario un ajuste de la dosis de acuerdo con la farmacocinética de fondaparinux. La farmacocinética de fondaparinux no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y genotoxicidad. Los estudios de dosis repetidas y de toxicidad en la reproducción no revelan un riesgo especial pero no proporcionaron una documentación adecuada en los márgenes de seguridad debido a la limitada exposición en las especies animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables
Ácido clorhídrico
Hidróxido de sodio.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Cuerpo cilíndrico de vidrio de tipo I (1 ml) al que se acopla una aguja de calibre 27 y de 12,7 mm de longitud con un émbolo cuyo capuchón es del elastómero clorobutilo.

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml está disponible en presentaciones de 2, 7, 10 y 20 jeringas. Existen dos tipos de jeringas:

- jeringas con un émbolo de color rojo oscuro provistas de un sistema de seguridad automático
- jeringas con un émbolo de color rojo oscuro provistas de un sistema de seguridad manual

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La administración subcutánea se realiza del mismo modo que con una jeringa clásica.

En las soluciones parenterales debe comprobarse visualmente la ausencia de partículas y cambios de coloración antes de proceder a su administración.

Las instrucciones para la autoadministración se mencionan en el prospecto del producto. Las jeringas precargadas de Arixtra se han diseñado con un sistema de seguridad para proteger de las lesiones por pinchazo de aguja después de la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento es de un solo uso.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublín 15,
DUBLIN
Irlanda

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/206/012-014, 019
EU/1/02/206/029
EU/1/02/206/030
EU/1/02/206/034

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 de marzo 2002
Fecha de la última renovación: 21 de marzo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arixtra 10 mg/0,8 ml solución inyectable, jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 10 mg de fondaparinux sódico en 0,8 ml de solución inyectable.

Excipiente(s) con efecto conocido: contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es un líquido transparente e incoloro o ligeramente amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de adultos con Trombosis Venosa Profunda (TVP) aguda y tratamiento del Embolismo Pulmonar (EP) agudo, excepto en pacientes hemodinámicamente inestables o en pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de fondaparinux es de 7,5 mg una vez al día (pacientes con peso corporal ≥ 50 kg y ≤ 100 kg), administrada por inyección subcutánea. Para pacientes con peso corporal < 50 kg, la dosis recomendada es de 5 mg. Para pacientes con peso corporal > 100 kg, la dosis recomendada es de 10 mg.

El tratamiento debe continuar durante un mínimo de 5 días y hasta que se haya establecido una adecuada anticoagulación oral (International Normalized Ratio entre 2 y 3). Debería iniciarse el tratamiento de anticoagulación oral concomitante tan pronto como sea posible, y normalmente antes de las 72 horas. El periodo medio de administración en los ensayos clínicos fue de 7 días, y la experiencia clínica en tratamientos superiores a 10 días es limitada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada - No es necesario un ajuste de la dosis. Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con edad ≥ 75 años, ya que la función renal disminuye con la edad (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal - Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ver sección 4.4).

No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padecen insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). En este subgrupo, tras una dosis diaria inicial de 10 mg, puede considerarse una reducción de dosis a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético (ver sección 4.4).

Fondaparinux no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática - No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución debido a que no se ha estudiado en este grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Fondaparinux se administra por inyección subcutánea profunda mientras el paciente está recostado. La administración debe efectuarse alternando los lugares de inyección en la pared abdominal anterolateral derecha e izquierda y en la pared abdominal posterolateral derecha e izquierda. Para evitar la pérdida de medicamento cuando se utiliza la jeringa precargada, abstenerse de expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente en toda su longitud, en un pliegue cutáneo formado entre los dedos pulgar e índice, manteniendo el pliegue durante toda la inyección.

Para instrucciones adicionales sobre uso, manipulación y eliminación ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- hemorragia significativa, clínicamente activa
- endocarditis bacteriana aguda
- insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fondaparinux sólo puede administrarse por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular.

Para tratamiento, existe experiencia limitada con fondaparinux en pacientes hemodinámicamente inestables y no existe experiencia en pacientes que requieran trombolisis, embolectomía o inserción de un filtro en la vena cava.

Hemorragia

Fondaparinux, debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (por ejemplo número de plaquetas < 50.000/mm³), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente ó poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

Al igual que otros anticoagulantes, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que se hayan sometido recientemente a una intervención quirúrgica (< 3 días) y únicamente cuando la hemostasia se haya establecido.

No debe administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Durante el tratamiento de la TVP, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ó clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Anestesia raquídea /epidural

En pacientes que reciben fondaparinux para el tratamiento de la TVP y no como profilaxis, no debe ser utilizada la anestesia raquídea/epidural en caso de intervenciones quirúrgicas.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes de edad avanzada se puede reducir la eliminación, y por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux (ver sección 5.2). Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP y con edades < 65 años, 65-75 y > 75 años fueron del 3,0 %, 4,5 % y 6,5 % respectivamente. Las incidencias correspondientes en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de la TVP fueron del 2,5 %, 3,6 % y 8,3 % respectivamente, cuando las incidencias en los pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 5,5 %, 6,6 % y 7,4 %, respectivamente. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2).

Bajo peso corporal

La experiencia clínica es limitada en pacientes con peso corporal < 50 kg. Fondaparinux deberá administrarse con precaución a una dosis diaria de 5 mg en esta población (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

El riesgo de sangrado aumenta al agravarse la insuficiencia renal. Se sabe que fondaparinux se excreta principalmente por vía renal. Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP con función renal normal, insuficiencia renal leve, insuficiencia renal moderada e insuficiencia renal grave fueron del 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) y 14,5 % (8/55) respectivamente. Las incidencias correspondientes a pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de TVP fueron del 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) y 11,1 % (2/18) respectivamente y en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) y del 10,7 % (3/28), respectivamente. Fondaparinux está contraindicado en la insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). La duración del tratamiento no deberá exceder del período estudiado en el ensayo clínico (media de 7 días) (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2). No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padezcan insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). Fondaparinux deberá administrarse con precaución en dichos pacientes. Tras una dosis inicial diaria de 10 mg, puede considerarse una reducción de la dosis diaria a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática grave

La administración de fondaparinux debe ser considerada con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico (ver sección 4.2).

Pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de Trombocitopenia Inducida por Heparinas (TIH). No se ha estudiado formalmente la eficacia y seguridad de fondaparinux en pacientes con TIH tipo II. Fondaparinux no se une al factor 4 plaquetario y normalmente no presenta reacción cruzada con sueros de pacientes con TIH tipo II. Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux.

Alergia al látex

El protector de la aguja de la jeringa precargada contiene goma de látex natural seco que podría causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de fondaparinux con agentes que puedan elevar el riesgo de sangrado incrementan el riesgo hemorrágico (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos realizados con fondaparinux, los anticoagulantes orales (warfarina) no interaccionan con la farmacocinética de fondaparinux; a la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye en la actividad anticoagulante monitorizada (INR) de warfarina.

Los inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico), los AINEs (piroxicam) y la digoxina no interaccionan con la farmacocinética de fondaparinux. A la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye en el tiempo de sangrado bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico o con piroxicam; asimismo tampoco influye en la farmacocinética de digoxina al alcanzar el estado estacionario.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos clínicos disponibles en mujeres embarazadas expuestas. Los estudios en animales no son suficientes en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el parto y el desarrollo postnatal, debido a la exposición limitada. No se debe prescribir fondaparinux a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Fondaparinux se excreta a través de la leche de rata pero se desconoce si fondaparinux se excreta a través de la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux. Sin embargo, es improbable que se produzca la absorción por vía oral en el niño.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de fondaparinux en la fertilidad humana. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia con fondaparinux son complicaciones hemorrágicas (en diversas localizaciones incluyendo casos raros de sangrado intracraneal/intracerebral y retroperitoneal). Fondaparinux se debe usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia (ver sección 4.4).

La seguridad de fondaparinux se ha valorado en:

- 3.595 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores tratados hasta 9 días (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 327 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera tratados durante 3 semanas tras un tratamiento de prevención inicial de una semana (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 1.407 pacientes sometidos a cirugía abdominal tratados hasta 9 días (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 425 pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan riesgo de complicaciones tromboembólicas tratados hasta 14 días (Arixtra 1,5 mg/0,3 ml y Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 10.057 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (AI o IMSEST) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)
- 6.036 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) con elevación del segmento ST (IMCEST) (Arixtra 2,5 mg/0,5 ml)

- 2.517 pacientes tratados para el TromboEmbolismo Venoso (TEV) y tratados con fondaparinux durante un período medio de 7 días (Arixtra 5 mg/0,4 ml, Arixtra 7,5 mg/0,6 ml y Arixtra 10 mg/0,8 ml).

Estas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y médico de las indicaciones. El perfil de reacciones adversas notificado en el programa de SCA coincide con las reacciones adversas del medicamento identificadas en la prevención de TEV.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y su frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
<i>Infecciones e infestaciones</i>			Infecciones postoperatorias de las heridas
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Anemia, hemorragia postoperatoria, hemorragia uterovaginal*, hemoptisis, hematuria, hematoma, hemorragia gingival, púrpura, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemartrosis*, hemorragia ocular*, hematoma*	Trombocitopenia, trombocitemia, plaquetas anormales, trastorno de la coagulación	Hemorragia retroperitoneal*, hepática, intracraneal/intracerebral*
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			Hipopotasiemia, aumento del nitrógeno no proteínico (Npn) ^{1*}
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Cefalea	Ansiedad, confusión, mareo, somnolencia, vértigo
<i>Trastornos vasculares</i>			Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Disnea	Tos
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Náusea, vómito	Dolor abdominal, dispepsia, gastritis, estreñimiento, diarrea
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Función hepática anormal, aumento de las enzimas hepáticas	Bilirrubinemia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Rash eritematoso, prurito	

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>		Edema, edema periférico, dolor, fiebre, dolor torácico, exudado de la herida	Reacción en el lugar de la inyección, dolor en piernas, fatiga, rubor, síncope, sofoco, edema genital

⁽¹⁾ Npn significa nitrógeno no proteínico, como urea, ácido úrico, aminoácidos, etc.

* Las reacciones adversas al medicamento se produjeron a dosis más altas 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml y 10 mg/0,8 ml.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Dosis de fondaparinux superiores a la pauta recomendada pueden incrementar el riesgo de hemorragia. Se desconoce antídoto para fondaparinux.

Una sobredosis acompañada de complicaciones hemorrágicas debe conllevar la suspensión del tratamiento y buscar el agente causal. Debe considerarse iniciar un tratamiento apropiado como la hemostasia quirúrgica, transfusión sanguínea, transfusión de plasma fresco, plasmáferesis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antitrombótico. Código ATC: B01AX05.

Efectos farmacodinámicos

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor X activado (Xa). La actividad antitrombótica de fondaparinux es consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III (antitrombina). Por su unión selectiva a la antitrombina, fondaparinux potencia (unas 300 veces) la neutralización innata del factor Xa por la antitrombina. La neutralización del factor Xa interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. Fondaparinux no inactiva la trombina (factor II activado) y no posee efectos sobre las plaquetas.

A las dosis utilizadas para el tratamiento, fondaparinux no afecta, de forma clínicamente relevante, los tests plasmáticos de coagulación rutinarios como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de coagulación activado (TCA) o tiempo de protrombina (TP) / Razón Internacional Normalizada (INR) ni tampoco al tiempo de sangrado o la actividad fibrinolítica. Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de prolongación del TTPA. A dosis elevadas pueden producirse cambios en la TTPA. A la dosis utilizada en los estudios de interacción (10 mg) fondaparinux no influye significativamente en la actividad anticoagulante (INR) de warfarina.

Fondaparinux normalmente no produce reacciones cruzadas con sueros de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Sin embargo, en raras ocasiones se han recibido informes espontáneos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux.

Estudios clínicos

El programa clínico de fondaparinux en el tratamiento del tromboembolismo venoso fue diseñado para demostrar la eficacia de fondaparinux en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y del embolismo pulmonar (EP). En los ensayos clínicos controlados de fase II y III se estudiaron alrededor de 4.874 pacientes.

Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda

En un ensayo clínico a doble ciego, randomizado, con pacientes que presentaban un diagnóstico confirmado de TVP sintomática aguda, se administró fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal \geq 50 kg, \leq 100 kg) ó 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día y se comparó con enoxaparina sódica 1 mg/kg subcutáneamente 2 veces al día. Fueron tratados un total de 2.192 pacientes; para ambos grupos, los pacientes se trataron durante al menos 5 días y un máximo de 26 días (media de 7 días). Ambos grupos de tratamiento recibieron una terapia con antagonistas de la vitamina K, iniciada generalmente durante las 72 horas tras la primera administración del fármaco del estudio y continuó durante 90 ± 7 días, con ajustes regulares de la dosis para alcanzar un INR de 2-3. El primer endpoint de eficacia fue la combinación de TEV no mortal recurrente sintomático confirmado y TEV mortal notificado hasta el Día 97. El tratamiento con fondaparinux demostró ser no inferior a enoxaparina (incidencia TEV 3,9 % y 4,1 %, respectivamente).

Se observó durante el periodo inicial del tratamiento un mayor sangrado en 1,1 % de los pacientes tratados con fondaparinux, comparado con 1,2 % de los pacientes tratados con enoxaparina.

Tratamiento del Embolismo Pulmonar

Se realizó un ensayo clínico abierto, randomizado, en pacientes que presentaban un diagnóstico de EP sintomático agudo. El diagnóstico fue confirmado con controles objetivos (gammagrafía, angiografía pulmonar o tomografía espiral computerizada). Se excluyeron los pacientes que requirieron trombolisis o embolectomía o filtro en la vena cava. Durante la fase de selección los pacientes aleatorizados podrían haber sido pretratados con HNF pero se excluyeron los pacientes tratados durante más de 24 horas con dosis terapéuticas de anticoagulante o con hipertensión no controlada. Se administró fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal \geq 50 kg, \leq 100 kg) ó 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día y se comparó con heparina no fraccionada administrada IV en bolus (5.000 UI) seguida de una perfusión continua IV ajustada para mantener los valores control de TTPA entre 1,5 – 2,5. Se trataron un total de 2.184 pacientes; para ambos grupos, los pacientes fueron tratados durante al menos 5 días y hasta un máximo de 22 días (media de 7 días). Ambos grupos de tratamiento recibieron una terapia con antagonistas de la vitamina K generalmente iniciada durante las 72 horas tras la primera administración del fármaco del estudio y continuaron durante 90 ± 7 días, con dosis regulares ajustadas para alcanzar un INR de 2-3. El endpoint primario de eficacia fue la combinación de TEV no mortal recurrente sintomático confirmado y TEV mortal notificado hasta el Día 97. El tratamiento con fondaparinux demostró ser no inferior a la heparina no fraccionada (incidencia TEV 3,8 % y 5,0 %, respectivamente).

Se observó durante el periodo inicial del tratamiento un mayor sangrado en 1,3 % de los pacientes tratados con fondaparinux, comparado con 1,1 % de los pacientes tratados con heparina no fraccionada.

Estudio piloto de farmacocinética y de exploración de dosis de fondaparinux en niños con trombosis venosa aguda

En un estudio abierto, 24 pacientes pediátricos (n=10, de 1 a \leq 5 años de edad, peso entre 8 y 20 kg; n=7, de 6 a \leq 12 años de edad, peso entre 17 y 47 kg y n=7, de 13 a \leq 18 años de edad, peso entre 47 y 130 kg) que fueron diagnosticados con trombosis venosa aguda al comienzo del estudio, fueron tratados con fondaparinux. La mayoría de los pacientes eran hispanos (67%) y el 58% eran varones. Fondaparinux fue administrado a una dosis inicial de 0,1 mg/kg subcutáneamente una vez al día y la dosis fue ajustada para alcanzar concentraciones máximas de fondaparinux sódico de 0,5 a 1 mg/L a las 4 horas. La duración media del tratamiento en este estudio fue de 3,5 días. La mayoría de los pacientes (88%) alcanzaron la concentración de fondaparinux deseada a las 4 horas tras la primera dosis de

fondaparinux. Dos pacientes notificaron hemorragia durante el estudio. Uno experimentó encefalopatía hipertensiva junto con hemorragia intracraneal al quinto día de tratamiento, lo que conllevó a la interrupción de la administración de fondaparinux. En otro paciente se notificó hemorragia gastrointestinal menor al quinto día de tratamiento, lo que conllevó a la interrupción temporal de fondaparinux. No se puede establecer conclusión alguna con respecto a la eficacia clínica de este estudio no controlado.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de fondaparinux sódico se deriva de las concentraciones plasmáticas de fondaparinux cuantificadas vía actividad anti factor Xa. Únicamente fondaparinux puede utilizarse para calibrar el ensayo de valoración anti-Xa (los estándares internacionales de heparina o HBPM no son apropiados para este uso). Como resultado, las concentraciones de fondaparinux se expresan en miligramos (mg).

Absorción

Tras la administración subcutánea, fondaparinux se absorbe de forma rápida y completa (biodisponibilidad absoluta del 100 %). Después de una inyección subcutánea única de 2,5 mg de fondaparinux a sujetos jóvenes sanos, la concentración plasmática máxima (C_{max} media = 0,34 mg/l) se obtiene 2 horas tras la administración. Concentraciones plasmáticas iguales a la mitad de los valores medios de C_{max} se alcanzan 25 minutos tras la administración.

En sujetos de edad avanzada y sanos, la farmacocinética de fondaparinux administrada subcutáneamente es lineal en el rango de 2 a 8 mg. Siguiendo la administración de una dosis al día se obtienen los niveles plasmáticos del steady state después de 3 a 4 días con un incremento de 1,3 veces en la C_{max} y la AUC.

La media (CV %) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado estacionario de fondaparinux en pacientes sometidos a cirugía de prótesis de cadera que recibieron fondaparinux 2,5 mg administrados una vez al día son: C_{max} (mg/l) – 0,39 (31 %), T_{max} (h) – 2,8 (18 %) y C_{min} (mg/l) – 0,14 (56 %). En pacientes con fractura de cadera, asociada a una avanzada edad, las concentraciones plasmáticas de fondaparinux en el estado estacionario son: C_{max} (mg/l) – 0,50 (32 %), C_{min} (mg/l) – 0,19 (58 %).

En el tratamiento de la TVP y el EP, se administró a los pacientes fondaparinux 5 mg (peso corporal < 50 kg), 7,5 mg (peso corporal \geq 50 kg, \leq 100 kg) o 10 mg (peso corporal > 100 kg) subcutáneamente una vez al día; las dosis ajustadas al peso corporal proporcionaron una exposición similar en todas las categorías de peso corporal. La media (CV%) de los parámetros farmacocinéticos estimados en el estado estacionario de fondaparinux en pacientes con TEV que recibieron el régimen de dosis propuesto de fondaparinux son: C_{max} (mg/l) – 1,41 (23 %), T_{max} (h) – 2,4 (8 %) y C_{min} (mg/l) – 0,52 (45 %). Los percentiles asociados 5° y 95° son, respectivamente, 0,97 y 1,92 para C_{max} (mg/l), y 0,24 y 0,95 para C_{min} (mg/l).

Distribución

El volumen de distribución de fondaparinux es limitado (7 a 11 litros). Fondaparinux se une *in vitro* elevada y específicamente a la proteína antitrombina, en una unión dependiente de la concentración plasmática (98,6 % a 97 % en un intervalo de concentración de 0,5 a 2 mg/l). Fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas, incluyendo el factor 4 plaquetario (FP4).

Dado que fondaparinux no se une significativamente a otras proteínas plasmáticas aparte de la antitrombina, no se espera interacción alguna con otros medicamentos debida al desplazamiento de la unión a proteínas.

Biotransformación

Aunque no ha sido completamente estudiado, no existe evidencia del metabolismo de fondaparinux y en particular, no hay evidencia de la formación de metabolitos activos.

Fondaparinux no inhibe los CYP450s (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4) *in vitro*. Por tanto, no es de esperar que fondaparinux interactúe con otros medicamentos *in vivo* por inhibición del metabolismo mediado por CYP.

Eliminación

La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de unas 17 horas en voluntarios jóvenes sanos y unas 21 horas en voluntarios de edad avanzada sanos. Fondaparinux se excreta del 64 al 77 % por vía renal en forma de compuesto inalterado.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos - Existen escasos datos disponibles en pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada - La función renal puede estar disminuida con la edad, por lo que, la capacidad de eliminación de fondaparinux puede estar reducida en de edad avanzada. En pacientes de más de 75 años de edad, sometidos a cirugía ortopédica y a los que se les administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día el aclaramiento plasmático estimado fue de 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes de menos de 65 años. Un diseño similar se ha observado con los pacientes tratados de TVP y EP.

Insuficiencia renal - En comparación con pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), para pacientes sometidos a cirugía ortopédica y a los que se les administró fondaparinux 2,5 mg una vez al día, el aclaramiento plasmático es 1,2 a 1,4 veces menor que en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 a 80 ml/min) y, en promedio, 2 veces inferior que en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 50 ml/min). En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto), el aclaramiento plasmático es aproximadamente 5 veces menor que en la función renal normal. Los valores de vida media residual asociada fueron de 29 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada y de 72 horas en pacientes con insuficiencia renal grave. Un diseño similar se ha observado con los pacientes tratados de TVP y EP.

Peso corporal - El aclaramiento plasmático de fondaparinux se incrementa con el peso corporal (9 % de incremento por 10 kg).

Sexo - Tras la corrección para el peso corporal no se observaron diferencias entre sexos.

Raza - No se han estudiado prospectivamente diferencias farmacocinéticas debidas a la raza. No obstante, en estudios realizados en Asia (japoneses), en voluntarios sanos no se halló un perfil farmacocinético diferente comparado con voluntarios sanos de raza caucásica. Análogamente, no se observaron diferencias en el aclaramiento plasmático entre pacientes de razas negra y caucásica sometidos a cirugía ortopédica.

Insuficiencia hepática - Tras una administración subcutánea única de fondaparinux a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Categoría B Child-Pugh), la C_{max} y el AUC totales (unido y sin unir) disminuyeron en un 22% y un 39%, respectivamente, comparado con sujetos que tenían una función hepática normal. Las concentraciones plasmáticas más bajas de fondaparinux se atribuyeron a una disminución en la unión de fondaparinux a ATIII a consecuencia de la disminución de las concentraciones plasmáticas de ATIII en sujetos con insuficiencia hepática, y que por tanto produjo un aumento del aclaramiento renal de fondaparinux. Por tanto, se prevé que las concentraciones de fondaparinux libre no varíen en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y por ello no se considera necesario un ajuste de la dosis de acuerdo con la farmacocinética de fondaparinux. La farmacocinética de fondaparinux no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y genotoxicidad. Los estudios de dosis repetidas y de toxicidad en la reproducción no revelan un riesgo especial pero no proporcionaron una documentación adecuada en los márgenes de seguridad debido a la limitada exposición en las especies animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables
Ácido clorhídrico
Hidróxido de sodio.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cuerpo cilíndrico de vidrio de tipo I (1 ml) al que se acopla una aguja de calibre 27 y de 12,7 mm de longitud con un émbolo cuyo capuchón es del elastómero clorobutilo.

Arixtra 10 mg/0,8 ml está disponible en presentaciones de 2, 7, 10 y 20 jeringas. Existen dos tipos de jeringas:

- jeringas con un émbolo de color violeta provistas de un sistema de seguridad automático
- jeringas con un émbolo de color violeta provistas de un sistema de seguridad manual

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La administración subcutánea se realiza del mismo modo que con una jeringa clásica.

En las soluciones parenterales debe comprobarse visualmente la ausencia de partículas y cambios de coloración antes de proceder a su administración.

Las instrucciones para la autoadministración se mencionan en el prospecto del producto. Las jeringas precargadas de Arixtra se han diseñado con un sistema de seguridad para proteger de las lesiones por pinchazo de aguja después de la inyección.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento es de un solo uso.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/206/015-017, 020
EU/1/02/206/031
EU/1/02/206/032
EU/1/02/206/035

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 de marzo 2002
Fecha de la última renovación: 21 de marzo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Aspen Notre Dame de Bondeville
1, rue de l'Abbaye
F-76960 Notre Dame de Bondeville
Francia

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg . d. Höhe,
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
ALEMANIA

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a receta médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml solución inyectable
fondaparinux sódico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

La jeringa precargada (0,3 ml) contiene 1,5 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 2 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 7 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 10 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 20 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad

Solución inyectable, 2 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
Solución inyectable, 10 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
Solución inyectable, 20 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

El protector de la aguja de la jeringa contiene látex. Puede causar reacciones alérgicas graves.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25°C. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublín 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/206/005- 2 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
EU/1/02/206/006- 7 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
EU/1/02/206/007- 10 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
EU/1/02/206/008- 20 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad

EU/1/02/206/024 - 2 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
EU/1/02/206/025 - 10 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
EU/1/02/206/026 - 20 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

arixtra 1,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml inyectable
fondaparinux Na

Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml solución inyectable
fondaparinux sódico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

La jeringa precargada (0,5 ml) contiene 2,5 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 2 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 7 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 10 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 20 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad

Solución inyectable, 2 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
Solución inyectable, 10 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
Solución inyectable, 20 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea o intravenosa

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

El protector de la aguja de la jeringa contiene látex. Puede causar reacciones alérgicas graves.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25°C. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/206/001 – 2 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
EU/1/02/206/002 – 7 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
EU/1/02/206/003 – 10 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
EU/1/02/206/004 – 20 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad

EU/1/02/206/021 - 2 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
EU/1/02/206/022 - 10 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
EU/1/02/206/023 - 20 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

arixtra 2,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGA PRECARGADA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml inyectable
fondaparinux Na

Vía subcutánea/IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arixtra 5 mg/0,4 ml solución inyectable
fondaparinux sódico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

La jeringa precargada (0,4 ml) contiene 5 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 2 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 7 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 10 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 20 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad

Solución inyectable, 2 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
Solución inyectable, 10 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
Solución inyectable, 20 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Peso corporal inferior a 50 kg.

El protector de la aguja de la jeringa contiene látex. Puede causar reacciones alérgicas graves.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25°C. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/206/009 – 2 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
EU/1/02/206/010 – 7 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
EU/1/02/206/011 – 10 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
EU/1/02/206/018 – 20 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad

EU/1/02/206/027 - 2 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
EU/1/02/206/028 - 10 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
EU/1/02/206/033 - 20 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

arixtra 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Arixtra 5 mg/0,4 ml inyectable
fondaparinux Na

Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml solución inyectable
fondaparinux sódico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

La jeringa precargada (0,6 ml) contiene 7,5 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 2 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 7 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 10 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 20 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad

Solución inyectable, 2 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
Solución inyectable, 10 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
Solución inyectable, 20 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Peso corporal entre 50 y 100 kg.

El protector de la aguja de la jeringa contiene látex. Puede causar reacciones alérgicas graves.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25°C. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/206/012 – 2 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
EU/1/02/206/013 – 7 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
EU/1/02/206/014 – 10 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
EU/1/02/206/019 – 20 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad

EU/1/02/206/029 - 2 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
EU/1/02/206/030 - 10 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
EU/1/02/206/034 - 20 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

arixtra 7,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Arixtra 7,5 mg/0,6 ml inyectable
fondaparinux Na

Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arixtra 10 mg/0,8 ml solución inyectable
fondaparinux sódico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

La jeringa precargada (0,8 ml) contiene 10 mg de fondaparinux sódico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable, 2 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 7 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 10 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
Solución inyectable, 20 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad

Solución inyectable, 2 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
Solución inyectable, 10 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
Solución inyectable, 20 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Peso corporal superior a 100 kg.

El protector de la aguja de la jeringa contiene látex. Puede causar reacciones alérgicas graves.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25°C. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart
Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/206/015 – 2 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
EU/1/02/206/016 – 7 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
EU/1/02/206/017 – 10 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad
EU/1/02/206/020 – 20 jeringas precargadas provistas de un sistema automático de seguridad

EU/1/02/206/031 - 2 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
EU/1/02/206/032- 10 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad
EU/1/02/206/035 - 20 jeringas precargadas provistas de un sistema manual de seguridad

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

arixtra 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGA PRECARGADA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Arixtra 10 mg/0,8 ml inyectable
fondaparinux Na

Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Arixtra 1,5 mg/0,3 ml solución inyectable
fondaparinux sódico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. **Qué es Arixtra y para qué se utiliza**
2. **Qué necesita saber antes de empezar a usar Arixtra**
3. **Cómo usar Arixtra**
4. **Posibles efectos adversos**
5. **Conservación de Arixtra**
6. **Contenido del envase e información adicional**

1. Qué es Arixtra y para qué se utiliza

Arixtra es un medicamento que contribuye a evitar que se formen coágulos en los vasos sanguíneos (*un agente antitrombótico*).

Arixtra contiene una sustancia sintética llamada fondaparinux sódico. Esta detiene el efecto del factor de coagulación Xa “diez-A” en la sangre y, por tanto previene la formación de coágulos sanguíneos indeseados (*trombos*) en los vasos sanguíneos.

Arixtra se utiliza para:

- **evitar la formación de coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos de las piernas o pulmones tras cirugía ortopédica, tal como cirugía de cadera o rodilla, o cirugía abdominal**
- **prevenir la formación de coágulos sanguíneos durante y poco después de un periodo de movilidad restringida debido a una enfermedad aguda.**
- **tratar los coágulos de sangre en los vasos sanguíneos que están cerca de la superficie de la piel de las piernas (*trombosis venosa superficial*).**

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Arixtra

No use Arixtra:

- **si es alérgico** a fondaparinux sódico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- **si está sangrando de forma importante**
- **si padece una infección bacteriana del corazón**
- **si padece una enfermedad renal muy grave.**

→ **Informe a su médico** si cree que le afecta alguna de estas situaciones. Si es así, usted **no** debe utilizar Arixtra.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Arixtra:

- **si ha tenido complicaciones anteriormente durante el tratamiento con heparina o medicamentos similares a heparina que causan una disminución en la cifra de plaquetas (trombocitopenia inducida por heparina)**
- **si presenta un riesgo de sangrado incontrolado (*hemorragia*), tal como:**
 - **úlceras gástricas**
 - **trastornos hemorrágicos**
 - **sangrado en el cerebro reciente (*hemorragia intracraneal*)**
 - **cirugía reciente cerebral, de columna vertebral u oftalmológica**
- **si presenta una enfermedad hepática grave**
- **si presenta una enfermedad renal**
- **si tiene 75 años o más**
- **si pesa menos de 50 kg**

→ **Informe a su médico** si le afecta alguna de estas situaciones.

Niños y adolescentes

Arixtra no se ha probado en niños ni en adolescentes menores de 17 años.

Uso de Arixtra con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. El uso de otros medicamentos puede afectar a la forma en que actúa Arixtra o verse afectados por Arixtra.

Embarazo y lactancia

Arixtra no debe recetarse a mujeres embarazadas a menos que se considere estrictamente necesario. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Arixtra. Si está embarazada, o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o está planeando quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Arixtra contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por dosis; por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

La jeringa de Arixtra contiene látex

El protector de la aguja de la jeringa contiene látex, que puede causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

→ **Informe a su médico** si es alérgico al látex antes de ser tratado con Arixtra.

3. Cómo usar Arixtra

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de 2,5 mg una vez al día, inyectada aproximadamente a la misma hora cada día.

Si padece una enfermedad del riñón, la dosis puede reducirse a 1,5 mg una vez al día.

Cómo administrar Arixtra

- **Arixtra se administra por inyección bajo la piel (subcutáneamente) en un pliegue cutáneo formado en el área inferior del abdomen. Las jeringas están precargadas con la dosis exacta que usted necesita. Hay diferentes jeringas para las dosis de 2,5 mg y 1,5 mg.** Para una descripción detallada del modo de empleo de Arixtra vea el final del prospecto.
- **No inyectar Arixtra en un músculo.**

Durante cuánto tiempo debe utilizar Arixtra

Debe utilizar Arixtra durante el periodo de tiempo que le haya indicado su médico, ya que Arixtra le previene de sufrir una enfermedad importante.

Si se inyecta más Arixtra del que debe

Póngase en contacto con su médico o farmacéutico inmediatamente porque hay un mayor riesgo de sangrado.

Si olvidó usar Arixtra

- **Administre la dosis tan pronto como la recuerde. No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**
- **En caso de duda,** póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Arixtra

Si interrumpe el tratamiento antes de que su médico se lo haya indicado, corre el riesgo de desarrollar un coágulo sanguíneo en una vena en su pierna o en el pulmón. **Antes de interrumpir el tratamiento, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Síntomas a los que debe estar atento

Reacciones alérgicas graves (anafilaxia): son muy raras (hasta 1 de cada 10.000) en pacientes que usan Arixtra. Los síntomas incluyen:

- hinchazón, en ocasiones de la cara o boca (angioedema), que causa dificultades para tragar o respirar
- colapso.

→ **Contacte con un médico inmediatamente** si sufre estos síntomas. **Deje de usar Arixtra.**

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 100 pacientes** tratados con Arixtra.

- **sangrado** (por ejemplo de la zona donde se ha hecho la operación, de una úlcera de estómago existente o de la nariz, encías, sangre en la orina, tos con sangre, sangrado ocular, sangrado en los espacios articulares, sangrado interno en el útero)
- **acumulación localizada de sangre** (en cualquier órgano o tejido corporal)
- **anemia** (una reducción en el número de glóbulos rojos)
- **moratones**

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100 pacientes** tratados con Arixtra.

- hinchazón (*edema*)
- estar o sentirse mareado (*náuseas o vómitos*)
- dolor de cabeza
- dolor
- dolor en el pecho
- dificultad al respirar
- erupción cutánea o picor en la piel
- exudación de la herida de la operación
- fiebre

- reducción o aumento del número de plaquetas (células de la sangre necesarias para la coagulación)
- aumento de algunas sustancias químicas (*enzimas*) producidas por el hígado.

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 pacientes** tratados con Arixtra.

- reacción alérgica (incluyendo picor, hinchazón, erupción)
- sangrado interno en el cerebro, hígado o abdomen
- ansiedad o confusión
- desmayo o mareo, tensión baja
- somnolencia o cansancio
- rubor
- tos
- dolor de piernas o dolor de estómago
- diarrea o estreñimiento
- indigestión
- dolor e inflamación del lugar de la inyección
- infección de heridas
- incremento de la bilirrubina (una sustancia producida por el hígado) en la sangre
- incremento de la cantidad de nitrógeno no proteínico en la sangre
- reducción del potasio en sangre
- dolor alrededor de la parte superior del estómago o ardor de estómago

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Arixtra

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños
- Conservar por debajo de 25°C. No congelar
- No es necesario conservar Arixtra en la nevera.

No utilice este medicamento:

- después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el estuche
- si nota que hay partículas en la solución, o si la solución está decolorada
- si observa que la jeringa está dañada
- si ha abierto la jeringa y no la va a utilizar inmediatamente.

Eliminación de jeringas:

Los medicamentos o las jeringas no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Arixtra

- El principio activo es 1,5 mg de fondaparinux sódico en 0,3 ml de solución inyectable
- Los demás componentes son cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables y ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH (ver sección 2).

Arixtra no contiene ningún producto de animales.

Aspecto del producto y contenido del envase

Arixtra es una solución inyectable transparente e incolora. Se presenta en una jeringa precargada para uso único, equipada con un sistema de seguridad que contribuye a evitar pinchazos accidentales después de su uso. Se presenta en envases de 2, 7, 10 y 20 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda

Responsable de la fabricación:

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Francia.
Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatrix OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Mylan Österreich GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Viatriis Healthcare, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Tipos de jeringas de seguridad:

Hay dos tipos de jeringas de seguridad para Arixtra, diseñadas para proteger de los pinchazos accidentales después de su uso. Un tipo de jeringas tiene un sistema **automático** de protección de la aguja y el otro tiene un sistema **manual**.

Componentes de las jeringas:

- ① Protector de la aguja
- ② Émbolo
- ③ Zona de sujeción (con los dedos)
- ④ Capuchón de seguridad de la aguja

Dibujo 1. Jeringa con un sistema **automático** de protección de la aguja

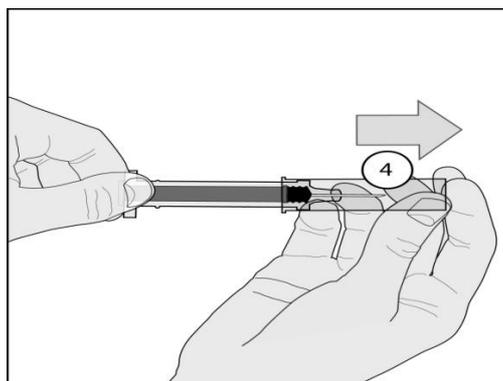


Jeringa con un sistema **manual** de protección de la aguja

Dibujo 2. Jeringa con un sistema **manual** de protección de la aguja



Dibujo 3. Jeringa con un sistema **manual** de protección de la aguja con el capuchón de seguridad cubriendo la aguja **DESPUÉS DEL USO**



DESCRIPCIÓN DEL MODO DE EMPLEO DE ARIXTRA

Instrucciones de uso

Estas instrucciones sirven para los dos tipos de jeringas (con sistema automático y con sistema manual de protección de la aguja).

Cuando haya una instrucción diferente entre jeringas se especificará claramente.

1. Lávese cuidadosamente las manos con agua y jabón y séquelas con una toalla.

2. Saque la jeringa del envase y revise que:

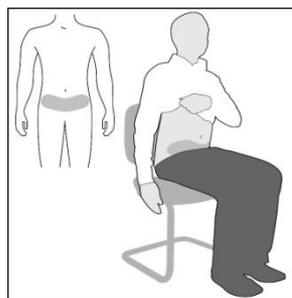
- *no ha pasado la fecha de caducidad*
- *la solución es transparente e incolora y no contiene partículas*
- *la jeringa no ha sido abierta o dañada*

3. Siéntese o recuéstese en una posición cómoda.

Seleccione un punto en la zona inferior del abdomen (vientre), al menos a 5 cm por debajo del ombligo (dibujo A).

Para cada inyección **alterne el lado izquierdo y derecho** de la zona inferior del abdomen. Esto ayudará a reducir las molestias en el lugar de inyección.

Si no es posible la inyección en la zona inferior del abdomen, pregunte a su médico.



Dibujo A

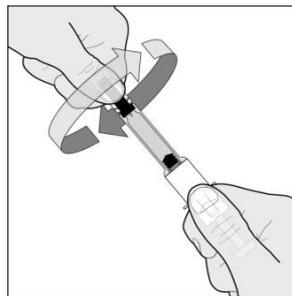
4. Limpie el área de inyección con una toallita o algodón impregnado en alcohol.

5. Retire el protector de la aguja: primero girándolo (dibujo B1) y luego tirando hacia fuera desde el cuerpo de la jeringa (dibujo B2).

Deseche el protector de la aguja.

Nota importante

- **No toque la aguja** e impida que se ponga en contacto con cualquier superficie antes de la inyección.
- Es habitual hallar una pequeña burbuja de aire en la jeringa. **No trate de eliminar esta burbuja de aire antes de aplicar la inyección** ya que se podría perder parte del medicamento.

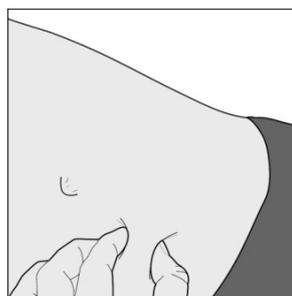


Dibujo B1



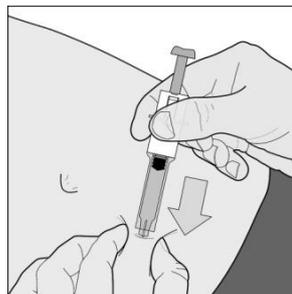
Dibujo B2

6. Pellizque suavemente la piel que ha limpiado previamente hasta formar un pliegue. Sujete el pliegue entre el pulgar y el índice durante toda la inyección (dibujo C).



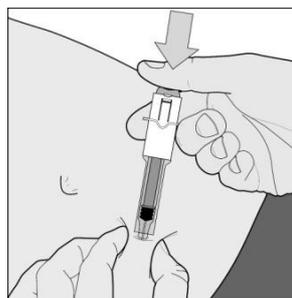
Dibujo C

7. Sostenga firmemente la jeringa por la zona de sujeción. Inserte la aguja en toda su longitud dentro del pliegue cutáneo formando un ángulo recto (dibujo D).



Dibujo D

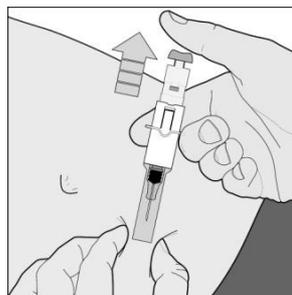
8. Inyecte TODO el contenido de la jeringa presionando hacia abajo el émbolo hasta el máximo (dibujo E).



Dibujo E

Jeringa con sistema automático

9. Suelte el émbolo y la aguja se desplazará automáticamente desde la piel hasta un capuchón de seguridad donde quedará bloqueada permanentemente (dibujo F).



Dibujo F

Jeringa con sistema manual

9. Después de la inyección sujete la jeringa por el capuchón de seguridad de la aguja con los dedos de una mano, agarre con los dedos de la otra mano la zona de sujeción y tire hacia atrás. Esta acción libera al capuchón. Deslice el capuchón por el cuerpo de la jeringa hasta que quede bloqueado en una posición que cubra a la aguja tal y como se muestra en el dibujo 3.

No deposite la aguja empleada en el cubo de la basura. Deséchela siguiendo las instrucciones que le haya dado su médico o farmacéutico.

Prospecto: información para el usuario

Arixtra 2,5 mg/0,5 ml solución inyectable
fondaparinux sódico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. **Qué es Arixtra y para qué se utiliza**
2. **Qué necesita saber antes de empezar a usar Arixtra**
3. **Cómo usar Arixtra**
4. **Posibles efectos adversos**
5. **Conservación de Arixtra**
6. **Contenido del envase e información adicional**

1. Qué es Arixtra y para qué se utiliza

Arixtra es un medicamento que contribuye a evitar que se formen coágulos en los vasos sanguíneos (*un agente antitrombótico*).

Arixtra contiene una sustancia sintética llamada fondaparinux sódico. Esta detiene el efecto del factor de coagulación Xa “diez-A” en la sangre y, por tanto previene la formación de coágulos sanguíneos indeseados (trombos) en los vasos sanguíneos.

Arixtra se utiliza para:

- **evitar la formación de coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos de las piernas o pulmones tras cirugía ortopédica, tal como cirugía de cadera o rodilla, o cirugía abdominal**
- **prevenir la formación de coágulos sanguíneos durante y poco después de un periodo de movilidad restringida debido a una enfermedad aguda.**
- **tratar algunos tipos de ataque al corazón y angina grave (dolor causado por un estrechamiento de las arterias del corazón).**
- **tratar los coágulos de sangre en los vasos sanguíneos que están cerca de la superficie de la piel de las piernas (*trombosis venosa superficial*).**

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Arixtra

No use Arixtra

- **si es alérgico** a fondaparinux sódico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- **si está sangrando de forma importante**
- **si padece una infección bacteriana del corazón**
- **si padece una enfermedad renal muy grave.**

→ **Informe a su médico** si cree que le afecta alguna de estas situaciones. Si es así, usted **no** debe utilizar Arixtra.

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico o farmacéutico antes de empezar a utilizar Arixtra:

- **si ha tenido complicaciones anteriormente durante el tratamiento con heparina o medicamentos similares a heparina que causan una disminución en la cifra de plaquetas (trombocitopenia inducida por heparina)**
- **si presenta un riesgo de sangrado incontrolado (*hemorragia*), tal como:**
 - **úlceras gástricas**
 - **trastornos hemorrágicos**
 - **sangrado en el cerebro reciente (*hemorragia intracraneal*)**
 - **cirugía reciente cerebral, de columna vertebral u oftalmológica**
- **si presenta una enfermedad hepática grave**
- **si presenta una enfermedad renal**
- **si tiene 75 años o más**
- **si pesa menos de 50 kg.**

→ **Informe a su médico** si le afecta alguna de estas situaciones.

Niños y adolescentes

Arixtra no se ha probado en niños ni en adolescentes menores de 17 años.

Uso de Arixtra con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

El uso de otros medicamentos puede afectar a la forma en que actúa Arixtra o verse afectados por Arixtra.

Embarazo y lactancia

Arixtra no debe recetarse a mujeres embarazadas a menos que se considere estrictamente necesario. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Arixtra. Si está embarazada, o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o está planeando quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Arixtra contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por dosis; por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

La jeringa de Arixtra puede contener látex

El protector de la aguja de la jeringa puede contener látex, que puede causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

→ **Informe a su médico** si es alérgico al látex antes de ser tratado con Arixtra.

3. Cómo usar Arixtra

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de 2,5 mg una vez al día, inyectada aproximadamente a la misma hora cada día.

Si padece una enfermedad del riñón, la dosis puede reducirse a 1,5 mg una vez al día.

Cómo administrar Arixtra

- **Arixtra se administra por inyección bajo la piel (subcutáneamente) en un pliegue cutáneo formado en el área inferior del abdomen. Las jeringas están precargadas con la dosis exacta que usted necesita. Hay diferentes jeringas para las dosis de 2,5 mg y 1,5 mg. Para una descripción detallada del modo de empleo de Arixtra vea el final del prospecto. Para tratar**

algunos tipos de ataques al corazón, un profesional sanitario puede administrarle la primera dosis en una vena (vía intravenosa).

- **No** inyectar Arixtra en un músculo.

Durante cuánto tiempo debe utilizar Arixtra

Debe utilizar Arixtra durante el periodo de tiempo que le haya indicado su médico, ya que Arixtra le previene de sufrir una enfermedad grave.

Si se inyecta más Arixtra del que debe

Póngase en contacto con su médico o farmacéutico inmediatamente porque hay un mayor riesgo de sangrado.

Si olvidó usar Arixtra

- **Administre la dosis tan pronto como lo recuerde. No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**
- **En caso de duda,** póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Arixtra

Si interrumpe el tratamiento antes de que su médico se lo haya indicado, corre el riesgo de desarrollar un coágulo sanguíneo en una vena en su pierna o en el pulmón. **Antes de interrumpir el tratamiento, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Síntomas a los que debe estar atento

Reacciones alérgicas graves (anafilaxia): son muy raras (hasta 1 de cada 10.000) en pacientes que usan Arixtra. Los síntomas incluyen:

- hinchazón, en ocasiones de la cara o boca (*angioedema*), que causa dificultades para tragar o respirar
- colapso.

→ **Contacte con un médico inmediatamente** si sufre estos síntomas. **Deje de usar Arixtra.**

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 100 pacientes** tratados con Arixtra.

- **sangrado** (por ejemplo de la zona donde se ha hecho la operación, de una úlcera de estómago existente o de la nariz, encías, sangre en la orina, tos con sangre, sangrado ocular, sangrado en los espacios articulares, sangrado interno en el útero)
- **acumulación localizada de sangre** (en cualquier órgano o tejido corporal)
- **anemia** (una reducción en el número de glóbulos rojos)
- **moratones**

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100 pacientes** tratados con Arixtra.

- hinchazón (*edema*)
- estar o sentirse mareado (*náuseas o vómitos*)
- dolor de cabeza
- dolor
- dolor en el pecho
- dificultad al respirar
- erupción cutánea o picor en la piel

- exudación de la herida de la operación
- fiebre
- reducción o aumento del número de plaquetas (células de la sangre necesarias para la coagulación)
- aumento de algunas sustancias químicas (*enzimas*) producidas por el hígado.

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 pacientes** tratados con Arixtra.

- reacción alérgica (incluyendo picor, hinchazón, erupción)
- sangrado interno en el cerebro, hígado o abdomen
- ansiedad o confusión
- desmayo o mareo, tensión baja
- somnolencia o cansancio
- rubor
- tos
- dolor de piernas o dolor de estómago
- diarrea o estreñimiento
- indigestión
- dolor e inflamación del lugar de la inyección
- infección de heridas
- incremento de la bilirrubina (una sustancia producida por el hígado) en la sangre
- incremento de la cantidad de nitrógeno no proteínico en la sangre
- reducción del potasio en sangre
- dolor alrededor de la parte superior del estómago o ardor de estómago

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Arixtra

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños
- Conservar por debajo de 25°C. No congelar
- No es necesario conservar Arixtra en la nevera.

No utilice este medicamento:

- después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el estuche
- si nota que hay partículas en la solución, o si la solución está decolorada
- si observa que la jeringa está dañada
- si ha abierto la jeringa y no la va a utilizar inmediatamente.

Eliminación de jeringas:

Los medicamentos o las jeringas no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Arixtra

- El principio activo es 2,5 mg de fondaparinux sódico en 0,5 ml de solución inyectable
- Los demás componentes son cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables y ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH (ver sección 2).

Arixtra no contiene ningún producto de animales.

Aspecto del producto y contenido del envase

Arixtra es una solución inyectable transparente e incolora. Se presenta en una jeringa precargada para uso único, equipada con un sistema de seguridad que contribuye a evitar pinchazos accidentales después de su uso. Se presenta en envases de 2, 7, 10 y 20 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda

Responsable de la fabricación:

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l' Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Francia.

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatrix OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Mylan Österreich GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Viatriis Healthcare, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Tipos de jeringas de seguridad:

Hay dos tipos de jeringas de seguridad para Arixtra, diseñadas para proteger de los pinchazos accidentales después de su uso. Un tipo de jeringas tiene un sistema **automático** de protección de la aguja y el otro tiene un sistema **manual**.

Componentes de las jeringas:

- ① Protector de la aguja
- ② Émbolo
- ③ Zona de sujeción (con los dedos)
- ④ Capuchón de seguridad de la aguja

Dibujo 1. Jeringa con un sistema **automático** de protección de la aguja

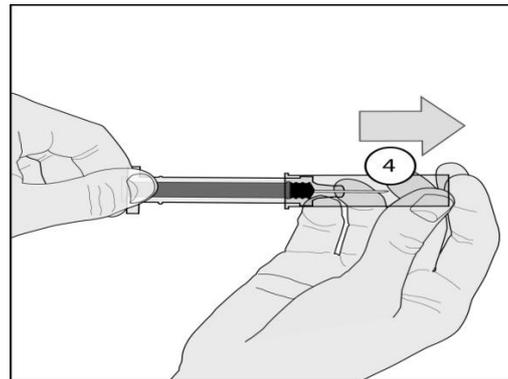


Jeringa con un sistema **manual** de protección de la aguja

Dibujo 2. Jeringa con un sistema **manual** de protección de la aguja



Dibujo 3. Jeringa con un sistema **manual** de protección de la aguja con el capuchón de seguridad cubriendo la aguja **DESPUÉS DEL USO**



DESCRIPCIÓN DEL MODO DE EMPLEO DE ARIXTRA

Instrucciones de uso

Estas instrucciones sirven para los dos tipos de jeringas (con sistema automático y con sistema manual de protección de la aguja).

Cuando haya una instrucción diferente entre jeringas se especificará claramente.

1. Lávese cuidadosamente las manos con agua y jabón y séquelas con una toalla.

2. Saque la jeringa del envase y revise que:

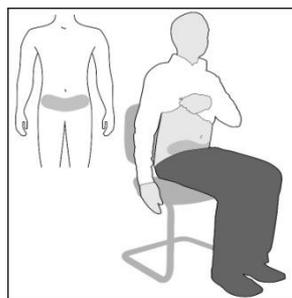
- *no ha pasado la fecha de caducidad*
- *la solución es transparente e incolora y no contiene partículas*
- *la jeringa no ha sido abierta o dañada*

3. Siéntese o recuéstese en una posición cómoda.

Seleccione un punto en la zona inferior del abdomen (vientre), al menos a 5 cm por debajo del ombligo (dibujo A).

Para cada inyección **alterne el lado izquierdo y derecho** de la zona inferior del abdomen. Esto ayudará a reducir las molestias en el lugar de inyección.

Si no es posible la inyección en la zona inferior del abdomen, pregunte a su médico.



Dibujo A

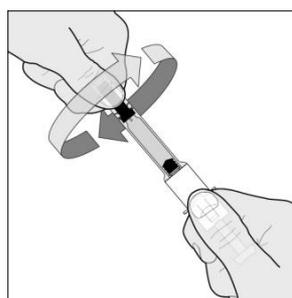
4. Limpie el área de inyección con una toallita o algodón impregnado en alcohol.

5. Retire el protector de la aguja: primero girándolo (dibujo B1) y luego tirando hacia fuera desde el cuerpo de la jeringa (dibujo B2).

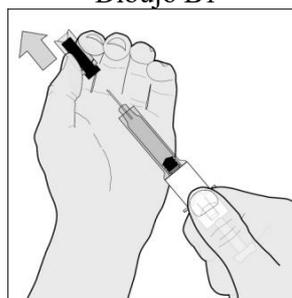
Deseche el protector de la aguja.

Nota importante

- **No toque la aguja** e impida que se ponga en contacto con cualquier superficie antes de la inyección.
- Es habitual hallar una pequeña burbuja de aire en la jeringa. **No trate de eliminar esta burbuja de aire antes de aplicar la inyección** ya que se podría perder parte del medicamento.

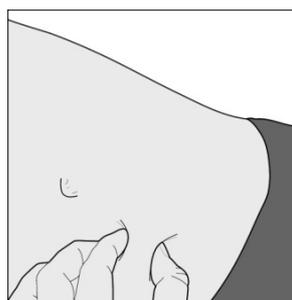


Dibujo B1



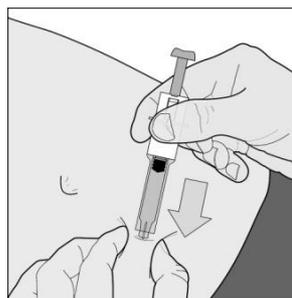
Dibujo B2

6. Pellizque suavemente la piel que ha limpiado previamente hasta formar un pliegue. Sujete el pliegue entre el pulgar y el índice durante toda la inyección (dibujo C).



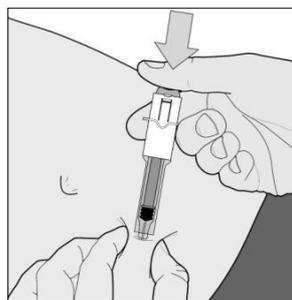
Dibujo C

7. Sostenga firmemente la jeringa por la zona de sujeción. Inserte la aguja en toda su longitud dentro del pliegue cutáneo formando un ángulo recto (dibujo D).



Dibujo D

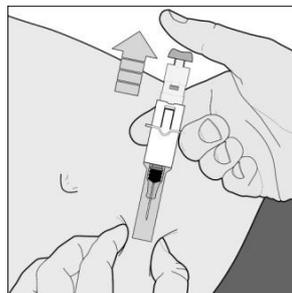
8. Inyecte TODO el contenido de la jeringa presionando hacia abajo el émbolo hasta el máximo (dibujo E).



Dibujo E

Jeringa con sistema automático

9. Suelte el émbolo y la aguja se desplazará automáticamente desde la piel hasta un capuchón de seguridad donde quedará bloqueada permanentemente (dibujo F).



Dibujo F

Jeringa con sistema manual

9. Después de la inyección sujete la jeringa por el capuchón de seguridad de la aguja con los dedos de una mano, agarre con los dedos de la otra mano la zona de sujeción y tire hacia atrás. Esta acción libera al capuchón. Deslice el capuchón por el cuerpo de la jeringa hasta que quede bloqueado en una posición que cubra a la aguja tal y como se muestra en el dibujo 3.

No deposite la aguja empleada en el cubo de la basura. Deséchela siguiendo las instrucciones que le haya dado su médico o farmacéutico.

Prospecto: información para el usuario

Arixtra 5 mg/0,4 ml solución inyectable
Arixtra 7,5 mg/0,6 ml solución inyectable
Arixtra 10 mg/0,8 ml solución inyectable
fondaparinux sódico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. **Qué es Arixtra y para qué se utiliza**
2. **Qué necesita saber antes de empezar a usar Arixtra**
3. **Cómo usar Arixtra**
4. **Posibles efectos adversos**
5. **Conservación de Arixtra**
6. **Contenido del envase e información adicional**

1. Qué es Arixtra y para qué se utiliza

Arixtra es un medicamento para tratar o contribuir a evitar la formación de coágulos en los vasos sanguíneos (*un agente antitrombótico*). **Arixtra contiene una sustancia sintética llamada fondaparinux sódico. Esta detiene el efecto del factor de coagulación Xa “diez-A” en la sangre y, por tanto previene la formación de coágulos sanguíneos indeseados (trombos) en los vasos sanguíneos.**

Arixtra se utiliza para tratar adultos que posean algún coágulo sanguíneo en los vasos sanguíneos de sus piernas (*trombosis venosa profunda*) y/o los pulmones (*embolismo pulmonar*).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Arixtra

No use Arixtra:

- **si es alérgico** a fondaparinux sódico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- **si está sangrando de forma importante**
- **si padece una infección bacteriana del corazón**
- **si padece una enfermedad renal grave.**

→ **Informe a su médico** si cree que le afecta alguna de estas situaciones. Si es así, usted **no** debe utilizar Arixtra.

Advertencias y precauciones:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a utilizar Arixtra:

- **si ha tenido complicaciones anteriormente durante el tratamiento con heparina o medicamentos similares a heparina que causan una disminución en la cifra de plaquetas sanguíneas (trombocitopenia inducida por heparina)**

- **si presenta un riesgo de sangrado incontrolado** (*hemorragia*), tal como :
 - **úlceras gástricas**
 - **trastornos hemorrágicos**
 - **sangrado en el cerebro reciente** (*hemorragia intracraneal*)
 - **cirugía reciente** cerebral, de columna vertebral u oftalmológica;
- **si presenta una enfermedad hepática grave**
- **si presenta una enfermedad renal**
- **si tiene 75 años o más.**

→ **Informe a su médico** si le afecta alguna de estas situaciones.

Niños y adolescentes

Arixtra no se ha probado en niños ni en adolescentes menores de 17 años.

Uso de Arixtra con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

El uso de otros medicamentos puede afectar a la forma en que actúa Arixtra o verse afectados por Arixtra.

Embarazo y lactancia

Arixtra no debe recetarse a mujeres embarazadas a menos que se considere estrictamente necesario. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Arixtra. Si está embarazada, o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o está planeando quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Arixtra contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio por dosis; por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

La jeringa de Arixtra contiene látex

El protector de la aguja de la jeringa contiene látex, que puede causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

→ **Informe a su médico** si es alérgico al látex antes de ser tratado con Arixtra.

3. Cómo utilizar Arixtra

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Su peso	Dosis normal
Inferior a 50 kg	5 mg una vez al día
Entre 50 y 100 kg	7,5 mg una vez al día
Superior a 100 kg	10 mg una vez al día. Esta dosis puede reducirse a 7,5 mg una vez al día si padece una enfermedad renal moderada.

Debe inyectarse aproximadamente a la misma hora cada día.

Cómo administrar Arixtra

- **Arixtra se administra por inyección bajo la piel (subcutáneamente) en un pliegue cutáneo formado en el área inferior del abdomen. Las jeringas están precargadas con la dosis exacta que usted necesita. Hay diferentes jeringas para las dosis de 5 mg, 7,5 mg y 10 mg.** Para una descripción detallada del modo de empleo de Arixtra vea el final del prospecto.
- **No inyectar Arixtra en un músculo (intramuscularmente).**

Durante cuánto tiempo debe utilizar Arixtra

Debe utilizar Arixtra durante el periodo de tiempo que le haya indicado su médico, ya que Arixtra le previene de una enfermedad importante.

Si se inyecta más Arixtra del que debe

Póngase en contacto con su médico o farmacéutico inmediatamente porque hay un aumento del riesgo de sangrado.

Si olvidó usar Arixtra

- **Administre la dosis tan pronto como lo recuerde. No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**
- **En caso de duda, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.**

Si interrumpe el tratamiento con Arixtra

Si interrumpe el tratamiento antes de que su médico se lo haya indicado, el coágulo sanguíneo puede no haber sido tratado adecuadamente y puede correr el riesgo de desarrollar un nuevo coágulo sanguíneo en una vena en su pierna o en el pulmón. **Antes de interrumpir el tratamiento, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Síntomas a los que debe estar atento

Reacciones alérgicas graves (anafilaxia): son muy raras (hasta 1 de cada 10.000) en pacientes que usan Arixtra. Los síntomas incluyen:

- hinchazón, en ocasiones de la cara o boca (*angioedema*), que causa dificultades para tragar o respirar
- colapso.

→ **Contacte con un médico inmediatamente** si sufre estos síntomas. **Deje de usar Arixtra.**

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 100 pacientes** tratados con Arixtra.

- **sangrado** (por ejemplo de la zona donde se ha hecho la operación, de una úlcera de estómago existente o de la nariz, encías, sangre en la orina, tos con sangre, sangrado ocular, sangrado en los espacios articulares, sangrado interno en el útero)
- **acumulación localizada de sangre** (en cualquier órgano o tejido corporal)
- **anemia** (disminución del número de glóbulos rojos)
- **moratones**

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100 pacientes** tratados con Arixtra.

- hinchazón (*edema*)
- dolor de cabeza
- dolor
- dolor en el pecho
- dificultad al respirar
- erupción cutánea o picor en la piel
- exudación de la herida de la operación
- fiebre
- estar o sentirse mareado (*náuseas o vómitos*)

- reducción o aumento del número de plaquetas (células de la sangre necesarias para la coagulación)
- aumento de algunas sustancias químicas (*enzimas*) producidas por el hígado

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 pacientes** tratados con Arixtra.

- reacción alérgica
- sangrado interno en el cerebro, hígado o abdomen
- ansiedad o confusión
- desmayo o mareo, tensión baja
- somnolencia o cansancio
- rubor
- tos
- dolor e inflamación del lugar de la inyección
- infección de heridas
- aumento en sangre de la cantidad de nitrógeno no proteínico
- dolor de piernas o dolor de estómago
- indigestión
- diarrea o estreñimiento
- incremento de la bilirrubina (una sustancia producida por el hígado) en la sangre
- reducción del potasio en sangre
- dolor alrededor de la parte superior del estómago o ardor de estómago

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Arixtra

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños
- Conservar por debajo de 25°C. No congelar
- No es necesario conservar Arixtra en la nevera

No utilizar este medicamento:

- después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el estuche
- si percibe la presencia de partículas o un cambio de coloración en la solución
- si observa que la jeringa está dañada
- si la jeringa ha sido abierta y no va a ser utilizada inmediatamente.

Eliminación de las jeringas

Los medicamentos o las jeringas no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Arixtra

El principio activo:

- 5 mg de fondaparinux sódico en 0,4 ml de solución inyectable
- 7,5 mg de fondaparinux sódico en 0,6 ml de solución inyectable
- 10 mg de fondaparinux sódico en 0,8 ml de solución inyectable

Los demás componentes son cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables y ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH (ver sección 2).

Arixtra no contiene ningún producto de animales.

Aspecto del producto y contenido del envase

Arixtra es una solución inyectable transparente e incolora o ligeramente amarillenta. Se presenta en una jeringa precargada para uso único, equipada con un sistema de seguridad que contribuye a evitar pinchazos accidentales después de su uso.

Se presenta en envases de 2, 7, 10 y 20 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda

Responsable de la fabricación:

Aspen Notre Dame de Bondeville, 1 rue de l'Abbaye, F-76960 Notre Dame de Bondeville, Francia.

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Viatriis Healthcare, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

Tipos de jeringas de seguridad:

Hay dos tipos de jeringas de seguridad para Arixtra, diseñadas para proteger de los pinchazos accidentales después de su uso. Un tipo de jeringas tiene un sistema **automático** de protección de la aguja y el otro tiene un sistema **manual**.

Componentes de las jeringas:

- ① Protector de la aguja
- ② Émbolo
- ③ Zona de sujeción (con los dedos)
- ④ Capuchón de seguridad de la aguja

Dibujo 1. Jeringa con un sistema **automático** de protección de la aguja

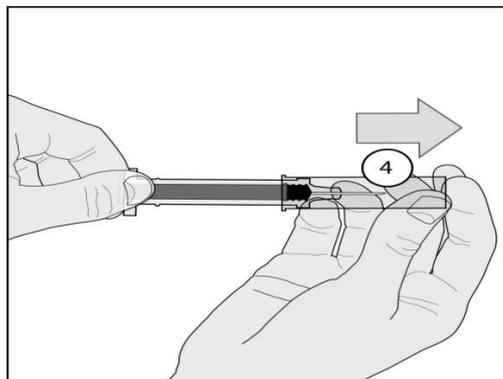


Jeringa con un sistema **manual** de protección de la aguja

Dibujo 2. Jeringa con un sistema **manual** de protección de la aguja



Dibujo 3. Jeringa con un sistema **manual** de protección de la aguja con el capuchón de seguridad cubriendo la aguja **DESPUÉS DEL USO**



DESCRIPCIÓN DEL MODO DE EMPLEO DE ARIXTRA

Instrucciones de uso

Estas instrucciones sirven para los dos tipos de jeringas (con sistema automático y con sistema manual de protección de la aguja).

Cuando haya una instrucción diferente entre jeringas se especificará claramente.

1. Lávese cuidadosamente las manos con agua y jabón y séquelas con una toalla.

2. Saque la jeringa del envase y revise que:

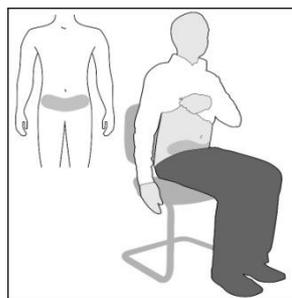
- *no ha pasado la fecha de caducidad*
- *la solución es transparente e incolora y no contiene partículas*
- *la jeringa no ha sido abierta o dañada*

3. Siéntese o recuéstese en una posición cómoda.

Seleccione un punto en la zona inferior del abdomen (vientre), al menos a 5 cm por debajo del ombligo (dibujo A).

Para cada inyección **alterne el lado izquierdo y derecho** de la zona inferior del abdomen. Esto ayudará a reducir las molestias en el lugar de inyección.

Si no es posible la inyección en la zona inferior del abdomen, pregunte a su médico.



Dibujo A

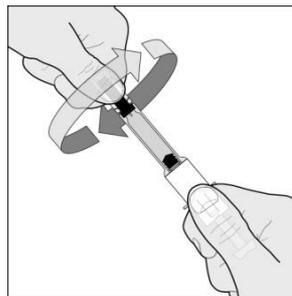
4. Limpie el área de inyección con una toallita o algodón impregnado en alcohol.

5. Retire el protector de la aguja: primero girándolo (dibujo B1) y luego tirando hacia fuera desde el cuerpo de la jeringa (dibujo B2).

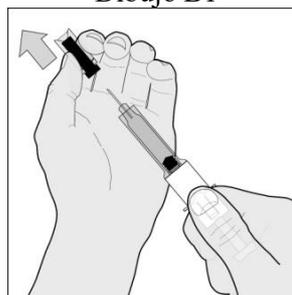
Deseche el protector de la aguja.

Nota importante

- **No toque la aguja** e impida que se ponga en contacto con cualquier superficie antes de la inyección.
- Es habitual hallar una pequeña burbuja de aire en la jeringa. **No trate de eliminar esta burbuja de aire antes de aplicar la inyección** ya que se podría perder parte del medicamento.

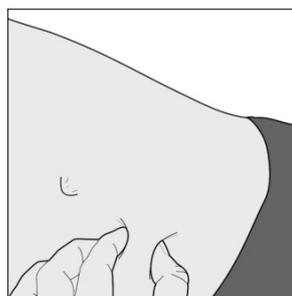


Dibujo B1



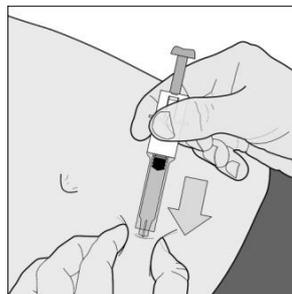
Dibujo B2

6. Pellizque suavemente la piel que ha limpiado previamente hasta formar un pliegue. Sujete el pliegue entre el pulgar y el índice durante toda la inyección (dibujo C).



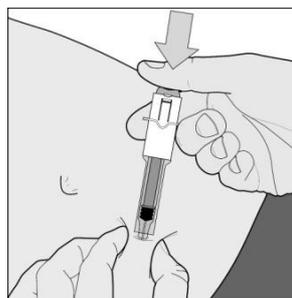
Dibujo C

7. Sostenga firmemente la jeringa por la zona de sujeción. Inserte la aguja en toda su longitud dentro del pliegue cutáneo formando un ángulo recto (dibujo D).



Dibujo D

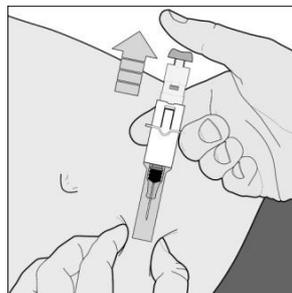
8. Inyecte TODO el contenido de la jeringa presionando hacia abajo el émbolo hasta el máximo (dibujo E).



Dibujo E

Jeringa con sistema automático

9. Suelte el émbolo y la aguja se desplazará automáticamente desde la piel hasta un capuchón de seguridad donde quedará bloqueada permanentemente (dibujo F).



Dibujo F

Jeringa con sistema manual

9. Después de la inyección sujete la jeringa por el capuchón de seguridad de la aguja con los dedos de una mano, agarre con los dedos de la otra mano la zona de sujeción y tire hacia atrás. Esta acción libera al capuchón. Deslice el capuchón por el cuerpo de la jeringa hasta que quede bloqueado en una posición que cubra a la aguja tal y como se muestra en el dibujo 3.

No deposite la aguja empleada en el cubo de la basura. Deséchela siguiendo las instrucciones que le haya dado su médico o farmacéutico.